



Evaluation de stratégies de prévention des infections acquises en réanimation par l'utilisation d'antibiotiques et d'antiseptiques topiques

Christophe Camus

► To cite this version:

Christophe Camus. Evaluation de stratégies de prévention des infections acquises en réanimation par l'utilisation d'antibiotiques et d'antiseptiques topiques. Médecine humaine et pathologie. Université Rennes 1, 2013. Français. NNT : 2013REN1B010 . tel-01057301

HAL Id: tel-01057301

<https://theses.hal.science/tel-01057301>

Submitted on 22 Aug 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Biologie et Sciences de la Santé

Ecole doctorale (Vie, Agro, Santé)

présentée par

Christophe Camus

Préparée à l'unité de recherche :

Centre d'Investigation Clinique Plurithématique CIC-P INSERM 0203
UFR Sciences Médicales

**Evaluation de stratégies
de prévention des
infections acquises en
réanimation par
l'utilisation
d'antibiotiques et
d'antiseptiques
topiques**

Thèse soutenue à Rennes le 19 décembre 2013 à
14 heures devant le jury composé de :

Pr Hervé Gastinne

Faculté de Médecine, Limoges / *rapporteur*

Pr Michel Wolff

Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris / *rapporteur*

Pr Pierre-Yves Donnio

Hôpital Pontchaillou, Rennes / *examineur*

Pr Jean-Christophe Lucet

Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris / *examineur*

Pr Dominique Perrotin

Hôpital Bretonneau, Tours / *examineur*

Pr Philippe Seguin

Hôpital Pontchaillou, Rennes / *examineur*

Pr Eric Bellissant

Hôpital Pontchaillou, Rennes / *directeur de thèse*

Tables des matières

INTRODUCTION	3
REVUE GÉNÉRALE	5
I – LA DÉCONTAMINATION DIGESTIVE SÉLECTIVE (DDS)	5
I-A : Bases physiopathologiques	5
I-A-1) La flore oropharyngée	6
I-A-2) La flore intestinale	7
I-A-3) L'acquisition d'une nouvelle flore de colonisation à l'hôpital	7
I-B : Protocole de décontamination princeps	8
I-C : Évaluation Clinique	10
II – LES AUTRES TYPES DE DÉCONTAMINATION	12
II-A : La mupirocine	12
II-B : La chlorhexidine	13
PRÉSENTATION DES ARTICLES	15
I – Article no.1	15
II – Article no.2	26
III – Article no.3	37
IV – Article no.4	63
DISCUSSION GÉNÉRALE	96
I – LA DÉCONTAMINATION DIGESTIVE SÉLECTIVE	97
I-A : Évaluation de la décontamination sur les infections acquises selon les sites	97
I-A-1) Pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)	97
I-A-2) Les infections hématogènes (bactériémies / fongémies)	99
I-A-3) Les infections urinaires	101
I-A-4) L'évaluation de l'ensemble des infections acquises	102
I-B : Effets de la DDS sur les infections acquises selon le spectre	103
I-B-1) Infections à bacilles à Gram négatif	103
I-B-2) Infections à cocci à Gram positif	104
I-C : Impact de la DDS sur la mortalité	106
I-D : Impact de la DDS sur l'émergence de microorganismes résistants	107
II – LES MESURES CIBLÉES SUR LA PRÉVENTION DU SARM	112
II-A Les mesures visant à décoloniser les porteurs de SARM	112
II-B La prévention des infections à SARM chez les patients intubés	117
III – INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION DES DEUX PROTOCOLES DE DÉCONTAMINATION	120
IV – CONCLUSION	123
RÉFÉRENCES	124
Annexe 1. Essais randomisés sur la DDS par année de publication	140
Annexe 2. Classement des infections et recueil des actes marqueurs	141
Annexe 3. Protocole de décontamination, préparation pharmaceutique de la suspension de décontamination digestive sélective et formulaire de prescription	143
RÉSUMÉ	147
SUMMARY	148

Liste des abréviations

Bacille(s) à Gram négatif	BGN
Bacille(s) à Gram négatif aérobie(s)	BGNA(s)
Béta-lactamase à spectre étendu	BLSE
Cocci à Gram positif	CGP
Décontamination digestive sélective	DDS
Décontamination oropharyngée sélective	DOS
Entérocoque résistant à la vancomycine	ERV
Incidence rate ratio	IRR
Infection(s) acquise(s)	IA(s)
Intervalle de confiance à 95 %	IC 95%
Mupirocine / chlorhexidine	M/C
Odds ratio	OR
Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique	PAVM
Polymyxine E + tobramycine	P/T
Polymyxine E/tobramycine plus mupirocine/chlorhexidine	P/T+M/C
Polymyxine E + tobramycine + amphotéricine B	PTA
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline	SARM
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline	SASM
Unité formant colonie	UFC
Virus d'immunodéficience humaine	VIH

Évaluation de stratégies de prévention des infections acquises en Réanimation par l'utilisation d'antibiotiques et d'antiseptiques topiques

INTRODUCTION

Les principaux moyens de lutte contre les infections nosocomiales font appel à l'application des règles d'hygiène, telles la désinfection et la stérilisation des équipements, le lavage des mains avec des produits antiseptiques ou mieux la décontamination avec des solutions alcooliques, l'évacuation aseptique des déchets contaminés, ainsi qu'au respect des procédures d'isolement de différents types, ces dernières pouvant avoir pour but de protéger d'une contamination environnementale (isolement protecteur) ou de s'opposer à la dissémination d'un microorganisme particulier (précautions contact). Ces mesures ont surtout pour rôle de limiter la contamination par des microorganismes d'origine extérieure éventuellement transmis par le personnel soignant. Cependant, en réanimation, la majorité des infections acquises (IAS) est d'origine endogène, qu'il s'agisse d'infection endogène primitive ou secondaire. Ainsi, la plupart des infections dues à un organisme virulent pour le patient surviennent après une phase de colonisation au cours de laquelle le microorganisme se développe au sein d'une flore normale ou déjà altérée au niveau d'un site particulier tel que l'arbre respiratoire, le tube digestif ou la peau (1). Le terme décontamination désigne tout un ensemble de mesures pharmacologiques qui visent à s'opposer le plus précocement possible aux microorganismes colonisants potentiellement pathogènes qui causeront les infections ultérieures. Dès la fin des années 60, Feingold rapportait que « en plus des systèmes d'isolement, des tentatives de réduction de la densité bactérienne de la flore normale avec l'utilisation d'antiseptiques cutanés et d'antibiotiques non absorbables par voie orale ont été entreprises » (1). La décontamination représente une mesure supplémentaire dans la

prévention des infections nosocomiales. Cette mesure a fait l'objet d'un très grand nombre d'études aux résultats divers et même contradictoires et est à l'origine de l'une des plus grandes controverses dans le domaine du contrôle de l'infection en réanimation depuis plus de trente ans. De nombreux antibiotiques et antiseptiques ont été utilisés dans un but de décontamination soit pour éradiquer le portage préalable d'un pathogène, soit pour prévenir l'acquisition d'un nouveau pathogène, avec dans les deux cas la perspective de réduire les infections associées à la colonisation. Il existe principalement deux grands types de schémas de décontamination, très différents dans leur spectre et leur site d'application mais non mutuellement exclusifs et qui feront l'objet de cette revue. Le premier protocole est représenté par la décontamination digestive sélective (DDS) qui utilise des antibiotiques non absorbables administrés dans l'oropharynx et le tube digestif. Le second est représenté par deux types de mesures qui peuvent être utilisés séparément mais qui seront envisagés en association dans ce travail de recherche: la décontamination nasale par mupirocine et l'utilisation de la chlorexidine en toilette cutanée (mupirocine/chlorhexidine [M/C]).

REVUE GÉNÉRALE

I – LA DÉCONTAMINATION DIGESTIVE SÉLECTIVE (DDS)

I – A Bases physiopathologiques

I – A – 1) La flore oropharyngée

Le rôle physiologique de la flore microbienne normale d'un individu en bonne santé reste discuté. La flore oropharyngée est essentiellement constituée de bactéries anaérobies (sauf *Bacteroides fragilis*) et de streptocoques alpha hémolytiques (*S. viridans*). Occasionnellement, les individus peuvent être porteurs de bactéries potentiellement pathogènes telles que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria sp* et même *Candida sp*. (2). La flore normale constitue une barrière à l'infection. Parmi les mécanismes susceptibles d'inhiber la croissance des microorganismes pathogènes, le mieux caractérisé est la production de bactériocines. Ainsi il a été montré que les streptocoques alpha hémolytiques représentaient une barrière efficace à la colonisation de l'oropharynx par *S pneumoniae* (3), *Streptococcus pyogenes* (4-6) et même des bacilles à Gram négatif (BGN) (7). Sprunt et Redman ont montré que la suppression par des antibiotiques de la flore oropharyngée normale était suivie d'un « vide écologique » rapidement rempli par des BGN résistants (8). Le problème des IAs à l'hôpital a été souligné dès le début des années 60. Plus que l'hospitalisation elle-même, on considère déjà que la prédisposition à l'infection est davantage le fait de la maladie et/ou de son traitement, faisant du patient hospitalisé un hôte aux défenses altérées (1). Dès 1969, Johanson a montré l'existence d'une modification de la flore bactérienne oropharyngée des patients hospitalisés caractérisée par l'émergence de BGN (9). Les nouvelles bactéries présentes dans la flore oropharyngée incluent *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Serratia* et même des BGN non fermentants tels qu'*Acinetobacter* et *Pseudomonas*. De plus, Johanson montre que le portage oropharyngé anormal est un facteur

de risque indépendant d'infections des voies respiratoires inférieures avec les mêmes BGN (10). À la fin des années 90, Ewig a montré que la colonisation préalable oropharyngée et nasale représentait un facteur indépendant de la colonisation trachéale pour des bactéries pathogènes de groupe I (*S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*) elle-même associée à un risque élevé de pneumonie précoce. Ceci est également vrai pour la colonisation secondaire par des pathogènes de groupe II (entérobactéries, *Pseudomonas* et *Acinetobacter*) responsables de pneumonies plus tardives (11).

I – A – 2) La flore intestinale

La flore intestinale normale contient plus de 400 espèces d'anaérobies obligatoires à une concentration de 10^{11} à 10^{12} UFC/g de selles (12). La concentration en bactéries aérobies est plus faible, avec un nombre d'espèces restreint. Chez les volontaires sains, la concentration en BGNAs et en cocci à Gram positif (CGP) aérobies est inférieure à 10^8 UFC/g de selles et la concentration en levures dans les selles inférieure à 10^3 UFC/g (13). Parmi les BGNAs de l'intestin, *Escherichia coli* est dominant et, parmi les CGP, les entérocoques dominant. Certains sujets hébergent des staphylocoques et des streptocoques à des concentrations inférieures à 10^5 /g de selles. La flore digestive colique possède une propriété dénommée résistance à la colonisation, terme introduit par Van der Waaij D en 1971 pour décrire la résistance à la colonisation par des microorganismes potentiellement pathogènes d'origine exogène (14). Le concept de résistance à la colonisation est fondé sur des travaux expérimentaux chez la souris et des observations non contrôlées chez les patients. Van der Waaij définit la résistance à la colonisation comme la concentration de bactéries, exprimée en log de CFU/ml, capable de coloniser plus de 50% des souris inoculées par voie digestive. En général, les animaux en bonne santé possèdent un indice de résistance à la colonisation supérieur à 9 et sont capables d'éliminer des concentrations importantes, $\geq 10^9$ BGNAs, tels que *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*. Parmi toutes les bactéries de la flore digestive basse, ce sont essentiellement les bactéries anaérobies strictes et plus

accessoirement *Escherichia coli* qui sont responsables de la résistance à la colonisation, selon les hypothèses de Vollaard et Clasener (13). Les bactéries anaérobies prédominantes de la flore digestive constituent une sorte d'écran vivant et occupent les récepteurs muqueux, inhibant l'adhérence des bactéries extérieures. Les bactéries anaérobies sont en compétition pour les nutriments et « affament » les BGNAs exogènes. Les bactéries anaérobies produisent également des substances toxiques et des acides gras volatiles, qui contribuent à la clearance des bactéries étrangères.

D'autres facteurs que la flore bactérienne sont également impliqués dans la résistance à la colonisation : l'intégrité de la muqueuse, la sécrétion d'immunoglobulines, la desquamation de cellules intestinales, le péristaltisme gastro-intestinal (15). Les antibiotiques peuvent influencer la flore microbienne du tube digestif s'ils sont incomplètement absorbés après administration orale ou s'ils sont excrétés dans la salive, la bile ou le mucus. Vollaard et Clasener ont montré qu'aucun des antibiotiques systémiques testés n'était complètement dépourvu d'effets sur la flore digestive et qu'ils affectaient tous à des degrés divers la résistance à la colonisation. Ainsi, l'ampicilline et l'amoxicilline affectaient beaucoup plus la résistance à la colonisation que la cephadrine ou le céfotaxime. Chez l'homme, la guérison de colites pseudo-membraneuses à *Clostridium difficile* par l'administration de selles fraîches de sujets sains dans un tube jéjunale ou en lavement (16, 17) a été considérée par certains comme la preuve de l'existence de cette propriété de la flore digestive basse normale chez l'homme.

I – A – 3) L'acquisition d'une nouvelle flore de colonisation à l'hôpital

La première étude opérationnelle fut réalisée sur un petit groupe de 59 patients (18-20). Dans cette cohorte de patients observés, aucune antibiothérapie prophylactique n'était administrée. Les seules mesures d'hygiène standard étaient appliquées. A l'admission, chez ces patients polytraumatisés, 37% d'entre eux étaient positifs pour une flore anormale au niveau de l'oropharynx (*S. aureus* ou BGN potentiellement pathogène). Après 15 jours, 86% des patients étaient colonisés à entérobactéries (*Klebsiella*, *Proteus*) et après trois semaines

apparaissait une colonisation à *Pseudomonas* sp. La colonisation à *S. aureus* avait disparu. Au niveau de la flore fécale, 28% des patients hébergeaient des BGNAs autres qu'*Escherichia coli* à l'admission et la majorité des patients étaient colonisés à entérobactéries, *Pseudomonas* ou *Acinetobacter* à J15. Parmi les infections respiratoires basses, 75% étaient primitivement endogènes (dus à une bactérie colonisant dès l'admission telle que *S. pneumoniae*, *S. aureus* ou *H. influenzae*), 20 % étaient secondairement endogènes et 5% étaient exogènes. Les infections secondairement endogènes étaient dues à *P. aeruginosa* ou à des entérobactéries, et les quelques infections exogènes à *Acinetobacter* et *Pseudomonas* sp. De ces observations est venue l'idée d'administrer des antibiotiques afin de décontaminer les bactéries étrangères potentiellement pathogènes nouvellement acquises, et notamment *Pseudomonas aeruginosa*, et de s'opposer à une colonisation stable.

I – B – Protocole de décontamination princeps

Au début des années 90, trois protocoles de décontamination ont été utilisés chez des patients neutropéniques : l'association gentamicine + vancomycine + nystatine, l'association néomycine + colistine + nystatine, et l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole + polymyxine E + amphotéricine B (21, 22). Invariablement, un taux élevé d'échecs a été observé et en particulier sur *Pseudomonas aeruginosa*, amenant donc à envisager un autre protocole.

L'utilisation de la polymyxine est considérée comme essentielle pour un protocole de décontamination. Les polymyxines A, B, C, D, E, F, K, M, P, S et T sont des antibiotiques peptidiques cycliques qui ont été isolés de *Bacillus polymyxa*, à partir de 1947. De nos jours, seules la polymyxine B et la polymyxine E (ou colistine, mélange de deux composés : les polymyxines E1 et E2) sont utilisées en thérapeutique. Ce sont des antibiotiques non absorbables, actifs sur un grand nombre de BGNAs dont *P. aeruginosa*. Elles ne sont pas actives sur la flore endogène essentiellement anaérobie. Le mécanisme d'action est

l'interaction entre le polypeptide cationique et les molécules lipo-polysaccharidiques anioniques de la membrane externe des BGN. Cette interaction conduit à une anomalie de perméabilité de la membrane externe, puis à une fuite des composants cellulaires et par voie de conséquence à la mort cellulaire. En plus de son action antibactérienne directe, la polymyxine E possède une puissante activité anti-endotoxine par neutralisation (23). La résistance est rare, pouvant résulter de mutations, de mécanismes adaptatifs secondaires à un traitement prolongé, mais pas de mécanismes enzymatiques. Pour *P. aeruginosa*, la résistance à la polymyxine a été associée à des altérations de la membrane externe bactérienne (réduction du contenu en LPS et altération lipidique membranaire) (24). Les polymyxines sont inactivées par les protéines, les fibres, l'alimentation, les débris cellulaires et les matières fécales. Une dose journalière de 400 mg de polymyxine E par voie orale doit être utilisée compte tenu de l'inactivation digestive. Les polymyxines ne sont pas actives sur *Proteus*, *Morganella* et *Serratia*, elles doivent donc être associées à un aminoglycoside pour élargir le spectre et limiter l'effet de l'inactivation de la polymyxine dans le tractus digestif. Les aminosides sont également des antibiotiques bactéricides et non absorbables. La tobramycine est moins inactivée dans les selles que l'amikacine et la gentamicine (25) et possède un effet négligeable sur la flore endogène pour des doses inférieures à 500 mg/j (26). Des doses journalières de 320 mg pour la tobramycine associée à 400 mg pour la polymyxine E sont apparues adéquates, compte tenu de l'inactivation fécale modérée de ces deux antibiotiques. De plus, cette association permet de réduire de façon significative la charge fécale endotoxinique par un facteur de 10^4 (27). Le principe de l'adjonction d'un antifongique repose sur le rôle de la colonisation digestive fongique préalable dans les translocations à partir de l'iléon terminal vers le sang et la cavité abdominale. Parmi les deux polyènes envisagés, l'amphotéricine B a été préférée à la nystatine. L'utilisation supplémentaire d'un antibiotique systémique a été envisagée pour prévenir ou traiter de façon préemptive les infections endogènes en incubation à l'admission, telles que les pneumopathies précoces chez

les patients polytraumatisés. En effet, certaines bactéries endogènes de la flore oropharyngée (streptocoque, pneumocoque) ne sont sensibles ni à la tobramycine ni à la polymyxine E. Le céfotaxime a été choisi à l'époque du fait de son effet modéré sur la flore digestive endogène, et était administré pendant une durée de 4 jours. Son activité sur *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) était jugée acceptable. Ainsi a vu le jour le premier protocole de décontamination digestive, imaginé par l'équipe de jeunes chercheurs de Groningen (R Van Saene, C Stoutenbeek et D Zandstra). Ce protocole comportait typiquement (1) l'application d'une pâte contenant de la polymyxine E + tobramycine + amphotéricine B dans l'oropharynx (Orabase) plus (2) l'administration d'une solution de polymyxine E + tobramycine + amphotéricine B (PTA) au niveau du tube digestif (par l'intermédiaire de la sonde gastrique) plus (3) l'administration de céfotaxime intraveineux pendant 4 jours. Ces trois investigateurs furent les premiers à évaluer ce protocole dans la prévention des infections chez les patients polytraumatisés (18-20, 28), mais dans une épidémiologie hospitalière complètement dépourvue de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM).

I – C – Évaluation clinique

Peu de traitements ont donné lieu à une évaluation par autant d'essais cliniques contrôlés ou non. Au cours de 25 ans de recherche clinique, 57 essais contrôlés randomisés publiés in extenso ont pu être répertoriés (29-85) (voir Annexe 1). Dans le cadre de cette revue, les études ou méta-analyses de la littérature rapportées sous forme d'abstract n'ont pas été prises en compte. Les 6 essais négatifs (42, 44, 48, 56, 78, 79) ont notablement influencé les pratiques et possèdent plusieurs caractéristiques en commun : ils ont été publiés dans une revue à facteur d'impact élevé ; le SARM était endémique dans l'unité concernée pendant l'étude ; le critère de jugement infectieux était le nombre d'épisodes infectieux et non la proportion de patients infectés (incidence) ; la majorité des infections était d'origine exogène, relevant de la transmission croisée, et par définition peu accessible à la DDS. Un impact

favorable sur la mortalité en réanimation n'avait pas été montré initialement (44) mais sera mieux démontré dans des essais ultérieurs (51, 86). Parmi les essais non randomisés également nombreux (19, 87-93), le premier est représenté par le travail originel de Christiaan Stoutenbeek publié en 1984 dans *Intensive Care Medicine* (19). Cette étude a consisté à comparer 63 patients recevant la DDS à un groupe contrôle historique de 59 patients faisant partie d'une cohorte observationnelle n'ayant reçu aucune mesure de chimioprophylaxie. Dans le groupe contrôle, 80% des patients étaient colonisés à BGN à J15 dans l'oropharynx et 0% dans le groupe traité. Quant à la colonisation rectale à BGN, elle était aussi plus répandue (60-90% des patients du groupe contrôle à partir de J10 et <10-20% dans le groupe traité). Parallèlement, l'incidence de toutes les catégories d'infections était très diminuée dans le groupe traité par DDS : infections respiratoires 8% versus 59% ($P<0.001$) ; infections urinaires 2% versus 32% ($P<0.001$) ; bactériémies 3% versus 42% ($P<0.001$) ; infections de cicatrice opératoire 5% versus 25% ($P<0.01$). Cette première étude a eu une certaine influence sur les pratiques de réanimation en Europe. L'article s'est situé au 19^{ème} rang des citations dans les journaux de réanimation (94).

Treize méta-analyses regroupant des essais exclusivement randomisés ont été publiées dans la littérature (95-107). La majorité de ces méta-analyses a été réalisée par des chercheurs italiens. Le plus grand nombre a évalué les pneumonies comme critère de morbidité infectieuse. Les infections hématogènes (bloodstream infections) comportant les bactériémies et les fongémies ont été évaluées dans 3 méta-analyses différentes (99, 103) dont celle de Redman et al. qui été uniquement rapportée sous forme d'abstract (*Intensive Care Med* 2001;[Suppl 1]:S285). Toutes les méta-analyses sans exception ont retrouvé une réduction statistiquement significative de la morbidité infectieuse. Parmi les 9 méta-analyses ayant évalué la mortalité, un bénéfice a été retrouvé par 6 d'entre elles (95, 96, 98-100, 103). Une seule méta-analyse s'est intéressée à l'effet de la décontamination sélective sur la résistance bactérienne en réanimation et a inclus 35 études randomisées ou non permettant

l'évaluation du critère de résistance microbienne. Cette revue n'a pas permis de mettre en évidence une association entre le développement de la résistance et l'utilisation de la décontamination en réanimation (108).

II – LES AUTRES TYPES DE DÉCONTAMINATION

D'autres produits antibiotiques ou antiseptiques ont également été utilisés dans le but de réduire la concentration bactérienne sur la peau ou sur les muqueuses.

II – A : La mupirocine

Cet agent, initialement dénommé acide pseudomonique car dérivé de *Pseudomonas fluorescens* (NCIB 10 586), est un puissant inhibiteur compétitif de l'isoleucyl-tRNA synthétase, inhibant la synthèse des protéines des CGP et surtout des staphylocoques avec un effet bactéricide lent. Grâce à ce mode d'action original, la mupirocine ne présente aucune résistance croisée avec les antibiotiques usuels, topiques ou systémiques. La mupirocine a également une activité in vitro sur *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp. et *Mycoplasma* (Bactroban ®, résumé des caractéristiques produit, consultable à l'adresse internet suivante : <https://www.google.fr/#q=bactroban%2C+r%C3%A9sum%C3%A9+des+caract%C3%A9ristiques+produit>). Les entérobactéries ne sont pas sensibles et possèdent des CMI à 8-256 mg /l (109). La mupirocine en application nasale a été utilisée pour supprimer de façon durable le portage nasal de *S. aureus*, qu'il s'agisse de SASM ou de SARM. C'est actuellement l'indication retenue selon l'avis de la commission de transparence de l'HAS du 15 février 2012 (consultable à http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/bactroban_15022012_avis_ct11658.pdf). Il a été montré que les bactériémies à *S. aureus* étaient le plus souvent d'origine endogène, le portage nasal précédant parfois sur une très longue durée la survenue de l'infection (110). En réanimation, on a surtout été préoccupé par l'épidémie liée au SARM. Depuis plusieurs décennies, il a été établi que la colonisation à

SARM précédait le plus souvent l'infection (111). Il a été estimé que le risque d'infection à SARM après colonisation était 4 fois plus élevé que le risque d'infection par SASM après colonisation à SASM (112). Ainsi, on a pensé que la décolonisation par la mupirocine des patients porteurs de *S. aureus* était susceptible de prévenir les infections invasives au même germe.

La mupirocine a montré une efficacité dans la prévention des infections d'hémodialyse (113), de dialyse péritonéale (114, 115) et après chirurgie cardio-thoracique en particulier pour SASM (116-118). La mupirocine nasale est également utilisée, bien qu'avec un moindre succès, pour prévenir le SARM, avec pour objectif de prévenir les infections invasives endogènes chez les patients préalablement colonisés, mais aussi de réduire le réservoir et la transmission croisée entre patients, diminuant ainsi le risque d'acquisition de SARM (colonisation puis infection) chez des patients initialement non porteurs (119, 120). La mupirocine a été utilisée avec succès pour éradiquer le portage nasal de *S. aureus* du personnel soignant (121), ce qui permettait également de réduire le portage sur les mains (122). L'application nasale de mupirocine a été utilisée pour le contrôle d'épidémies hospitalières à SARM (123). D'une façon générale, dans les situations de prévalence élevée et stable, l'utilisation de la mupirocine pour la prévention en routine des infections à SARM en réanimation est restée très controversée.

II – B : La chlorhexidine

La chlorhexidine est un antiseptique topique qui a été utilisé depuis 1954. Le gluconate de chlorhexidine est un biguanide cationique hydrosoluble qui se lie à la paroi bactérienne chargée électriquement et produit une altération de l'équilibre osmotique cellulaire. La chlorhexidine existe à différentes concentrations et formulations (avec et sans alcool propylique ou éthanol). A concentration élevée, la chlorhexidine affecte directement les constituants cytoplasmiques bactériens entraînant la mort cellulaire (124, 125). Concernant le

spectre, la chlorhexidine est active sur des bactéries à Gram positif et à Gram négatif, aérobie et anaérobie facultatives, sur les levures et sur certains virus dont le VIH, mais elle n'est pas active sur les spores. Certains mécanismes de résistance bactérienne ont été décrits en particulier pour *Pseudomonas*, et d'autres BGN non fermentants (126). La chlorhexidine est largement utilisée comme antiseptique pour la désinfection cutanée avant l'insertion de cathéters intra-vasculaires (127). La décontamination au niveau de l'oropharynx utilisant une solution de chlorhexidine à 2% a permis de réduire l'incidence des pneumonies sous ventilation mécanique en réanimation (128, 129). En réduisant la quantité bactérienne sur la peau, il a été montré que la toilette à la chlorhexidine réduisait le taux d'acquisition de bactéries multi-résistantes à Gram positif et l'incidence des infections hématogènes acquises à l'hôpital dans des services de réanimation (tous germes confondus) (130).

Afin de permettre une meilleure décontamination de l'ensemble du revêtement cutané et muqueux, l'association de la décontamination nasale par mupirocine et de la toilette cutanée avec la chlorhexidine a été proposée en réanimation, en particulier dans la prévention du SARM (131-138), car l'association de ces deux agents semblait plus efficace que chacun d'eux utilisés séparément.

PRÉSENTATION DES ARTICLES.

I – Article n° 1

Camus C, Bellissant E, Sebillle V, Perrotin D, Garo B, Legras A, Renault A, Le Corre P, Donnio PY, Gacouin A, Le Tulzo Y, Thomas R. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens. Crit Care Med. 2005;33:307-14.

La prophylaxie par des antibiotiques topiques tels que la polymyxine E et tobramycine est susceptible de réduire les IAs en réanimation mais a souvent été associée à une augmentation de la colonisation ou de l'infection par des bactéries à Gram positif. De plus, la polymyxine et la tobramycine ne sont pas actives sur les souches de SARM épidémiques hospitalières. Ainsi, de nouvelles stratégies de prévention ciblant le SARM ont été développées. Celles-ci comportent l'application de mupirocine nasale et l'administration de diverses formulations de chlorhexidine en désinfection cutanée ou en rinçage oro-pharyngé. L'association de mupirocine nasale et de chlorhexidine cutanée a permis de diminuer le taux de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) à SARM. Nous avons évalué l'effet de chacun de ces deux protocoles, seul et en association, au cours d'une étude multicentrique randomisée contre placebo, en double aveugle, réalisée selon un plan factoriel 2 x 2. Tous les patients adultes intubés depuis moins de 24 heures avec une probabilité de ventilation mécanique de 48 heures ou plus étaient éligibles.

Les deux protocoles utilisés étaient l'administration topique de polymyxine E/tobramycine (P/T) dans les fosses nasales, l'oropharynx et la sonde gastrique (ou un placebo correspondant) et la mupirocine nasale associée à la chlorhexidine en toilette cutanée (M/C) deux fois par jour (ou pommade nasale placebo associée avec un savon liquide d'apparence similaire). Cinq cent quinze patients ont reçus comme traitement actif la

polymyxine E/tobramycine seule (groupe P/T ; n=130), la mupirocine/chlorhexidine seule (groupe M/C ; n=130), l'association des deux protocoles (groupe P/T+M/C ; n=129) ou tous les placebos (groupe placebos ; n=126) pendant toute la durée de l'intubation + 24 heures. Les critères principaux de jugement étaient l'incidence de l'ensemble des infections acquises depuis la date de la randomisation jusqu'à la date de fin de traitement de l'étude plus 48 heures. Etant donné la distribution du nombre total d'infections par patient, celles-ci ont été analysées comme des catégories d'une variable ordinale dépendante en utilisant un modèle logistique cumulatif des hasards proportionnels (proportional odds cumulative logit model). L'interaction entre les deux protocoles était statistiquement significative ($P=0.03$). Il y a eu moins d'IAs dans le groupe P/T+M/C que dans le groupe P/T (odds ratio [OR] 0,44 ; intervalle de confiance à 95% 0,26-0,75 ; $P=0,003$), le groupe M/C (OR=0,43 ; 0,25-0,73 ; $P=0,002$) ou le groupe placebos (OR=0,42 ; 0,25-0,72 ; $P=0,001$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes P/T (OR=0,95 ; 0,59-1,54) et M/C (OR=0,98 ; 0,60-1,58 ; $P=0,92$) comparativement au groupe placebos. La probabilité de rester sans IA était plus élevée dans le groupe P/T+M/C que dans les groupes P/T ($P=0,002$), M/C ($P<0,001$) ou le groupe avec tous les placebos ($P<0,001$). Le taux d'incidence des infections totales était également plus bas dans le groupe P/T+M/C que dans les groupes P/T ($P=0,017$), M/C ($P<0,001$) ou tous les placebos ($P<0,001$).

La fréquence des effets secondaires était similaire dans les 4 groupes de randomisation. Une allergie cutanée est survenue chez 6 patients recevant la chlorhexidine et 6 patients recevant le savon liquide. Chez 21 patients l'administration de polymyxine/tobramycine a été interrompue du fait de concentrations sériques de tobramycine supérieures ou égales à 2 mg/l. La proportion de patients développant une infection à BGN résistant à la polymyxine ou à la tobramycine n'était pas différente entre les groupes sauf pour ce qui concerne les infections à germes résistants à la polymyxine (2% dans le groupe

traitement combiné, versus 11% dans le groupe double placebo ; $P=0,005$). Cependant, dans le groupe recevant P/T seule, davantage d'infections à CGP, à SARM et à *Candida* étaient notées.

En conclusion, l'ensemble des IAs a été substantiellement réduit par l'association de polymyxine E/tobramycine plus mupirocine/chlorhexidine alors que chacun des protocoles, administrés seuls, s'est révélé inefficace.

Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens

Christophe Camus, MD; Eric Bellissant, MD, PhD; Véronique Seville, PhD; Dominique Perrotin, MD; Bernard Garo, MD; Annick Legras, MD; Anne Renault, MD; Pascal Le Corre, PharmD, PhD;

LEARNING OBJECTIVES

On completion of this article, the reader should be able to:

1. Define topical decontamination.
2. Describe the outcomes in patients receiving topical decontamination.
3. Use this knowledge in a clinical environment.

All authors have disclosed that they have no financial relationships or interests in any commercial companies pertaining to this educational activity. The authors have disclosed that the use of nasal mupirocin and topical tobramycin/polymyxin has not been approved by the FDA as discussed in this article.

Visit the *Critical Care Medicine* Online website (www.ccmjournal.com) for information on obtaining continuing medical education credit.

Objective: The use of topical polymyxin and tobramycin to prevent intensive care infections is controversial. Moreover, these antibiotics are ineffective against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. A decontamination regimen using mupirocin and chlorhexidine could prevent acquired infections, including those involving *S. aureus*. Because these two regimens could have a complementary role, we evaluated their effects when given both alone and combined.

Design: The authors conducted a multiple-center, placebo-controlled, randomized, double-blind study performed according to a 2 × 2 factorial design.

Setting: The study was conducted at three polyvalent medical intensive care units at university-affiliated hospitals in France.

Patients: Adult patients (age, ≥18 yrs) intubated for <48 hrs who were likely to be ventilated for >48 hrs.

Intervention: Two regimens were used: topical administration of polymyxin/tobramycin (or placebo) and nasal mupirocin with chlorhexidine body washing (or nasal placebo with liquid soap). The patients (n = 515) received polymyxin/tobramycin alone (n = 130), mupirocin/chlorhexidine alone (n = 130), both regimens (n = 129), or all placebos (n = 126) for the period of mechanical ventilation plus 24 hrs.

Measurements and Main Results: The incidence of total infections acquired from the date of randomization until the termination date of

study treatments plus 48 hrs was assessed. There were fewer acquired infections with both regimens than with polymyxin/tobramycin alone (odds ratio, 0.44; 95% confidence interval, 0.26–0.75; *p* = .003), mupirocin/chlorhexidine alone (0.43; 0.25–0.73; *p* = .002), or all placebos (0.42; 0.25–0.72; *p* = .001). There were no differences between polymyxin/tobramycin alone (0.95; 0.59–1.54; *p* = .84) and mupirocin/chlorhexidine alone (0.98; 0.60–1.58; *p* = .92) vs. all placebos. The probability of freedom from infection was higher with both regimens than with polymyxin/tobramycin alone (*p* = .002), mupirocin/chlorhexidine alone (*p* < .001), or all placebos (*p* < .001). Infection rates were also significantly lower with both regimens than with polymyxin/tobramycin alone (*p* = .017), mupirocin/chlorhexidine alone (*p* < .001), or all placebos (*p* < .001).

Conclusion: Acquired infections were substantially reduced by mupirocin/chlorhexidine plus polymyxin/tobramycin, whereas each regimen given alone was ineffective. Whether both regimens could increase *Candida* infections deserves further investigation. (Crit Care Med 2005; 33:307–314)

KEY WORDS: nosocomial infections; selective digestive decontamination; nasal mupirocin; chlorhexidine body washing; mechanical ventilation; randomized clinical trial; 2 × 2 factorial design; proportional odds cumulative logit model

Praticien Hospitalier (Assistant Professor), Chief of the Renal Replacement Therapy Unit, Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital de Pontchaillou, Rennes, France (CC); Professor of Clinical Pharmacology, Head of Clinical Investigation Center INSERM 0203, Rennes University Hospital and Rennes 1 University, Rennes France (EB); Senior Lecturer, University of Nantes—Laboratoire de Biostatistiques, Faculté de Pharmacie, Nantes, France (VS); Professor of Intensive Care, François Radelail University, Tours, France (DP); Director of Infection Control Unit, Centre Hospitalier Universitaire de Brest, Brest, France (BG); Doctor, Intensive Care Unit, Tours, France (AL); Doctor, Centre Hospitalier Universitaire de Brest, Brest, France

(AR); Professor, Université de Rennes 1 and Centre Hospitalier Universitaire, Rennes, France (PLC); Hospital Practitioner, Bacteriology and Virology Lab., Centre Hospitalier Universitaire, Rennes, France (P-YD); Practicien Hospitalier (Assistant Professor), Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital de Pontchaillou, Rennes, France (AG); Practicien Hospitalier (Assistant Professor), Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital de Pontchaillou, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes, France (YLT); Professor, CHU Rennes—Université de Rennes II, Rennes, France (TR).

All the authors state that they have no financial interest to disclose.

Supported, in part, by the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (Clinical Research Hospital Program) 94, Direction des Hôpitaux, Paris, France, and by a grant from GlaxoSmithKline. Some study drugs were provided by Astra-Zeneca.

Address requests for reprints to: Christophe Camus, MD, the Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital de Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex, France. E-mail: christophe.camus@chu-rennes.fr

Copyright © 2005 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/01.CCM.0000152224.01949.01

Prophylactic topical antibiotics (1) like polymyxin E and tobramycin can minimize acquired infections in the intensive care unit, but they have not impacted on survival (2) and have usually increased colonization or infection by Gram-positive organisms (3–7). Furthermore, polymyxin and tobramycin do not cover methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Thus, new prevention strategies targeting MRSA have been developed. The elimination of *S. aureus* nasal carriage by mupirocin can reduce the rate of *S. aureus* infections after surgery (8) and in dialysis patients (9–11). Various formulations of chlorhexidine have demonstrated significant efficacy against catheter-related infections and postoperative respiratory infections (12, 13). As a hand-washing agent, chlorhexidine has also reduced cross-transmitted nosocomial infections (14). Combined with nasal mupirocin, chlorhexidine body washing has been reported to diminish the rate of MRSA ventilator-associated pneumonia (15).

We hypothesized that selective digestive decontamination with polymyxin and tobramycin plus a regimen using nasal mupirocin and chlorhexidine body washing might have complementary effects. Hence, we evaluated, prospectively, the effect of each of these two regimens and their combination on the prevention of acquired infections in intubated patients.

METHODS

Study Design. This multiple-center, placebo-controlled, randomized, double-blind study was performed in the medical intensive care units (ICUs) of three university-affiliated hospitals (12-, 21-, and 19-single-bed units, respectively). The two decontamination regimens and corresponding placebos were tested concurrently on four parallel groups according to a 2 × 2 factorial design. The protocol was approved by the regional committee on human investigation (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Rennes, France) on July 3, 1995. The randomization by a computer-generated list allowed balancing between the four groups for each institution.

Eligibility Criteria. Patients older than 18 yrs, intubated for <48 hrs, and likely to require mechanical ventilation for >48 hrs were eligible. Written informed consent had to be

obtained from either the patients or their next of kin. We excluded pregnant patients, those with a Simplified Acute Physiology Score II of >80 (16), a life expectancy of <48 hrs resulting from brain death or a palliative treatment, a polymorphonuclear count of <500 cells/mm³, severe diarrhea, and anyone who had received either a prior decontamination regimen or was already participating in another ongoing clinical trial. No patient who had been included once in the study could be re-enrolled.

Decontamination Regimens. The selective digestive decontamination regimen used a solution containing either 15 mg/mL polymyxin E and 10 mg/mL tobramycin or a placebo (gelatin solution). Every 6 hrs, 1 mL was injected in each nostril, 3 mL was applied to the oropharyngeal cavity, and 5 mL was administered through a gastric tube. The solution (antibiotics or placebo) was supplied in opaque vials by the pharmacy of each center every day. No systemic antibiotic was added.

The second regimen consisted of mupirocin ointment and chlorhexidine solution or petroleum jelly and liquid soap. Every 8 hrs for 5 consecutive days, mupirocin calcium 2% (Bactroban; GlaxoSmithKline, Marly-le-Roi, France) or petroleum jelly were placed into both anterior nares. Tubes containing the daily dose were designed to deliver approximately 100 mg of nasal ointment per application. *S. aureus* nasal carriage surveillance was done at 2-wk intervals. Additional 5-day courses of nasal ointment were given whenever nasal swabbing was culture-positive in all patients. Every 12 hrs, body washing used 15 mL of a 4% solution of chlorhexidine gluconate (Hibiscrub; Astra-Zeneca, Rueil-Malmaison, France) or a non-antiseptic liquid soap mixed with appropriate concentrations of dye (cochineal red) and perfume (herbacol) to mimic the appearance of Hibiscrub.

The four groups randomly received either one active regimen plus the placebo of the other regimen, both active regimens, or all placebos. The treatments were administered throughout the period of mechanical ventilation until 24 hrs after extubation for a maximum of 90 days.

Other Prevention Measures. The three ICUs followed written policies for hygiene measures and isolation precaution, which complied with the recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention and the French National Technical Committee for Nosocomial Infection. Prospective surveillance of acquired infections and multiple-resistant bacteria had been in effect at all three units since 1991.

Surveillance. Two sets of blood cultures and a urine dipstick test followed by a urine

culture (if the test was positive for leukocyte esterase and/or nitrates) were systematically performed at inclusion. Body temperature was recorded every 4 hrs, as were the purulence of tracheal secretions every 8 hrs and the appearance of catheter sites every 48 hrs. A new chest radiograph was performed if body temperature was above 38.5°C for 12 hrs and sinus radiography was done if at least one of the following signs was present: nasal discharge, local pain, swelling, or unexplained fever persisting for >72 hrs. New blood cultures were done if temperature on two consecutive measurements was >38.5°C. All catheters were removed if the temperature rose above 38°C in the absence of any obvious cause or if local inflammation was present, and the catheter tip was cultured by a semiquantitative (17) or a quantitative (18) method. Surveillance of urinary tract infection was repeated weekly. Serum levels of tobramycin were monitored twice a week in patients in whom creatinine clearance was <30 mL/min. The result was revealed to the investigator if the level exceeded 2 mg/L. In such instances, the selective digestive decontamination regimen was discontinued while the other regimen was maintained.

All types of ICU-acquired infections, as defined by the Centers for Disease Control and Prevention, were recorded (19). Infections were designated by their site of origin and a maximum of three identified microorganisms. Pneumonia was diagnosed on a clinical and radiologic basis and was further subclassified as “definite” if it was confirmed by positive quantitative culture of a bronchoscopic protected specimen at a concentration >10³ cfu/mL for brush or plugged catheter and >10⁴ cfu/mL for bronchoalveolar lavage (20) or as “probable” in the other cases. Pneumonia diagnosed during mechanical ventilation was termed “ventilator-associated” unless it was incubating before intubation or there was evidence for septic pulmonary emboli. Infections related to a central venous catheter included local infection at the access site and bloodstream infections.

Endpoints. The primary endpoint was the number of infections that were acquired from the date of randomization until the termination date of study treatments plus 48 hrs. These infections were listed by site and by responsible pathogen. Secondary endpoints included the probability of freedom from acquired infection, incidence rates of total and device-related infections, and the ICU mortality rate.

Sample Size. Based on prior surveillance since 1991, the number of acquired infections per patient was expected to be 0.76 (SD = 1.44). We made the assumption that the ef-

fects of the two regimens would be independent (no statistically significant interaction). With a one-sided test performed at the 5% level and a 90% power, we initially calculated that 500 patients were required (125 patients per group) to detect a 50% reduction of the number of acquired infections per patient with either regimen using a two-way analysis of variance.

At the time of analysis, it appeared that the numbers of acquired infections did not follow a normal distribution and peaked to zero. They were, thus, analyzed as categories of an ordinal dependent variable, and a proportional odds cumulative logit model was used to assess the effect of each regimen and its interaction on the main endpoint. Three categories were created according to the number of acquired infections per patient: none, only one, and two or more infections. The proportional odds assumption was verified by a score test (21, 22). The comparison of the incidence of acquired infections between groups was expressed by a unique odds ratio, which is always the same for any category (only one infection, two or more infections, or either of these categories) in this model. The sample size was sufficient to detect an odds ratio of ≤ 0.53 with either regimen vs. the corresponding placebo (23).

Statistical Analysis. Statistical analysis was made using SAS, version 6.12 (SAS Institute, Cary, NC). The interaction between the two regimens was first analyzed.

In the case of no statistically significant interaction, the effect of both regimens was assessed vs. each regimen alone or vs. neither regimen. In the case of a statistically significant interaction, the effect of treatments was assessed by comparing both regimens vs. each regimen alone or vs. neither regimen and by comparing each regimen alone vs. neither regimen.

Regarding secondary endpoints, the probability of freedom from acquired infection was estimated with the Kaplan-Meier method from the date of randomization. The patients without events were censored at the end of the surveillance period, and distributions between groups were compared by the Cox's proportional hazards regression model (24). Incidence rates of infections were analyzed by a Poisson regression model (25). Two-way non-parametric analysis of variance and the Wilcoxon's rank-sum test were used for continuous variables, and the chi-squared test or Fisher's exact test was used for categorical variables.

All tests were two-sided, and the level of significance was .05 for the assessment of interaction. In multiple intergroup comparisons, the level of statistical significance was adapted to the number of comparisons (26) (.017 for three and .01 for five comparisons).

RESULTS

Five hundred sixteen patients (among 4,444) were recruited between April 1996

and October 1998 (Fig. 1). The reasons for noninclusion are listed in Table 1. One patient (placebo group), in whom blinding was inadvertently broken at the beginning of the protocol, was withdrawn from the analysis, and thus, 515 patients were analyzed according to intent-to-treat principles. The baseline characteristics of study patients were similar in the four groups (Table 2).

Incidence of Acquired Infections. Of the 515 analyzed patients, 325 (63%) did not acquire any infection, whereas 190 acquired a total of 303 infections (Table 3A). The score test for proportional odds assumption was not significant ($p = 1.0$). The interaction between the two regimens was statistically significant ($p = .03$). There were significantly fewer acquired infections with the combined reg-

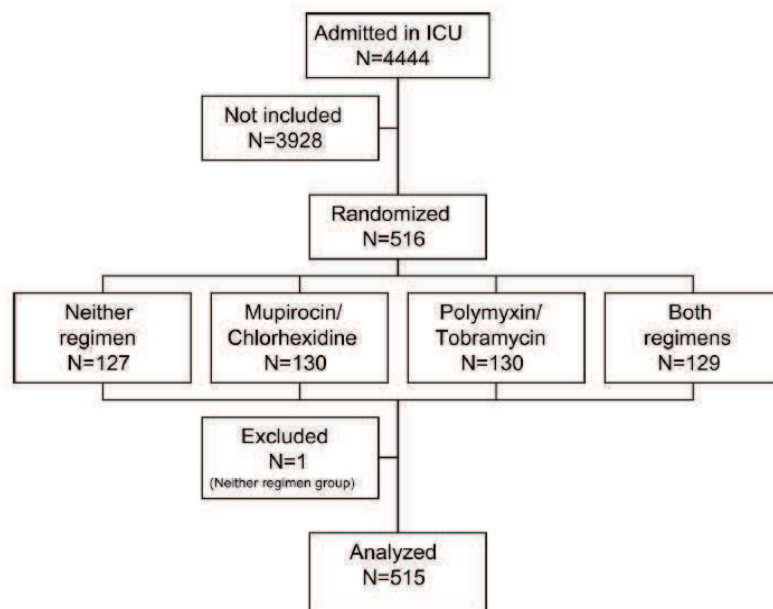


Figure 1. Recruitment of study patients. ICU, intensive care unit.

Table 1. Reasons for noninclusion during the study period

	No. of Patients (%)
Absence of one or more inclusion criteria	
Age < 18 yrs	44 (1.1)
Absence of respiratory prosthesis	1453 (37.0)
Intubation performed >48 hrs before	245 (6.2)
Expected duration of intubation <2 days	1012 (25.8)
Consent absence/refusal	335 (8.5)
Presence of one or more exclusion criteria	
Brain death	40 (1.0)
Simplified Acute Physiology Score II > 80	52 (1.3)
Life expectancy ≤ 48 hrs	231 (5.9)
Palliative treatment	149 (3.8)
Neutropenia	39 (1.0)
Severe diarrhea	1 (0.0)
Pregnancy	7 (0.2)
Prior decontamination treatment or ongoing trial	120 (3.1)
Prior inclusion into the study	16 (0.4)
Other reasons	
Impossible to administer treatments	5 (0.1)
Investigator's decision	32 (0.8)
Weekend or holiday ^a	147 (3.7)
Total	3928 (100)

^aNew patients could generally not be included on weekends or holidays because new treatment lots could not be prepared by the pharmacy of each center by Saturday noon. For previously included patients, treatment lots were prepared beforehand for weekends and holidays.

Table 2. Baseline characteristics of study patients^a

	Neither Regimen (n = 126)	Mupirocin/ Chlorhexidine (n = 130)	Polymyxin/ Tobramycin (n = 130)	Both Regimens (n = 129)
Center; no. of patients (%)				
Brest	20 (16)	24 (18)	24 (19)	23 (18)
Rennes	72 (57)	70 (54)	72 (55)	70 (54)
Tours	34 (27)	36 (28)	34 (26)	36 (28)
Age, yrs (range)	67 (19–84)	65 (21–86)	70 (20–90)	68 (21–87)
Sex (M/F); no. of patients	82/44	86/44	85/45	81/48
Origin; no. of patients (%)				
Home/emergency department	54 (43)	67 (52)	56 (43)	63 (49)
Hospital ward	72 (57)	63 (48)	74 (57)	66 (51)
Prior length of stay in hospital, days (range)	3 (1–71)	4 (1–101)	4 (1–78)	3 (1–68)
McCabe score; no. of patients (%)				
Nonfatal	56 (44)	59 (45)	52 (40)	61 (47)
Ultimately fatal	59 (47)	67 (52)	67 (52)	64 (50)
Rapidly fatal	11 (9)	4 (3)	11 (8)	4 (3)
Underlying diseases; no. of patients (%)				
Respiratory (chronic)	38 (30)	44 (34)	41 (32)	44 (34)
Congestive heart failure	27 (21)	34 (26)	36 (28)	33 (26)
Diabetes	17 (13)	21 (16)	18 (14)	14 (11)
Neurologic	16 (13)	20 (15)	14 (11)	12 (9)
Liver disease	11 (9)	12 (9)	10 (8)	17 (13)
Cancer	15 (12)	14 (11)	15 (12)	12 (9)
Chronic renal failure	10 (8)	9 (7)	15 (12)	3 (2)
Immunodepression	3 (2)	8 (6)	7 (5)	7 (5)
Glasgow Coma Score (range)	15 (3–15)	15 (3–15)	15 (3–15)	14 (3–15)
Simplified Acute Physiology Score II (range)	46 (18–76)	45 (6–80)	46 (14–83)	44 (15–81)
Infection at inclusion; no. of patients (%)				
Community-acquired	45 (36)	48 (37)	55 (42)	48 (37)
Nosocomial, before intensive care unit admission	30 (24)	21 (16)	21 (16)	20 (16)
Intensive care unit-acquired, before inclusion	13 (10)	10 (8)	4 (3)	7 (5)
Antimicrobials within 3 days of inclusion; no. of patients (%)	89 (71)	96 (74)	87 (67)	91 (71)
Primary diagnosis; no. of patients (%)				
Respiratory	43 (34)	46 (35)	48 (37)	45 (35)
Neurologic	26 (21)	25 (19)	21 (16)	30 (23)
Infection	20 (16)	16 (12)	16 (12)	12 (9)
Septic shock	4 (3)	10 (8)	7 (5)	7 (5)
Cardiovascular	6 (5)	8 (6)	13 (10)	11 (9)
Trauma/surgery	10 (8)	11 (8)	12 (9)	13 (10)
Other	17 (13)	14 (11)	13 (10)	11 (9)

^aContinuous variables are medians and ranges.Table 3A. Distribution of patients according to the number of acquired infections^a

Variables	No. of Patients (%)			
	Neither Regimen (n = 126)	Mupirocin/ Chlorhexidine (n = 130)	Polymyxin/ Tobramycin (n = 130)	Both Regimens (n = 129)
No. of acquired infections				
0	73 (58)	76 (58)	77 (59)	99 (77)
1	33 (26)	34 (26)	33 (25)	20 (16)
≥2	20 (16)	20 (15)	20 (15)	10 (8)
2	13	13	16	5
3	2	3	1	4
4	4	3	1	1
5	0	0	1	0
6	1	1	1	0

imens as compared with each regimen alone and neither regimen, whereas there were no differences between each regimen alone and neither regimen (Table 3B).

The site and the etiology of acquired infections are detailed in Table 4. In patients who received the combined regimens, the reduction of pneumonia was more prominent than the reduction of

infection at other sites. Gram-negative bacilli and Gram-negative bacilli plus Gram-positive cocci mixed infections were also markedly reduced. There were more Gram-positive cocci infections and more *Candida* species infections with polymyxin/tobramycin alone. When all infections involving MRSA were considered, their number was also greater with polymyxin/tobramycin alone (n = 16) than with the combined regimens (n = 6), mupirocin/chlorhexidine alone (n = 2), or neither regimen (n = 5).

Probability of Freedom from Acquired Infection. The probability of freedom from acquired infection was significantly higher with the combined regimens than with each regimen alone and with neither regimen (Fig. 2). In contrast, there were no differences between each regimen alone and neither regimen.

Table 3B. Odds ratio estimates for the acquisition of infections

	Regression Coefficient (β)	Standard Error	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	p Value
Both regimens vs. polymyxin/tobramycin alone ^b	-0.814	0.270	0.443 (0.261-0.753)	.003
Both regimens vs. mupirocin/chlorhexidine alone ^c	-0.842	0.270	0.431 (0.254-0.731)	.002
Both regimens vs. neither regimen ^d	-0.865	0.271	0.421 (0.247-0.717)	.001
Polymyxin/tobramycin alone vs. neither regimen ^e	-0.050	0.246	0.951 (0.588-1.539)	.839
Mupirocin/chlorhexidine alone vs. neither regimen ^f	-0.025	0.245	0.975 (0.603-1.577)	.919

^aBecause of rounding, total of percentages is not 100 in all groups; score test for proportional odds assumption: ^b $p = .89$; ^c $p = .82$; ^d $p = .86$; ^e $p = .96$; ^f $p = .96$.

Table 4. No. of acquired infections in each group according to site of origin and etiology of infection^a

Variables	Neither Regimen (n = 126)	Mupirocin/Chlorhexidine (n = 130)	Polymyxin/Tobramycin (n = 130)	Both Regimens (n = 129)
Site of origin				
Pneumonia	30, 28	24, 22	15, 15	10, 10
Definite	21, 20	15, 14	8, 8	4, 4
Probable	9, 8	9, 8	7, 7	6, 6
Bloodstream	14, 5	8, 1	13, 3	7, 3
Urinary tract	24, 24	28, 27	26, 26	19, 19
Catheter-related	7	6	8	2
Sinusitis	4, 4	7, 7	8, 8	3, 3
Digestive	5	6	6	3
Other	3	8	7	2
Etiology of infections				
Gram-negative bacilli	50	44	29	13
Gram-positive cocci	19	16	32	15
Mixed	8	8	3	1
<i>Candida</i>	4	4	11	8
Miscellaneous	6	15	8	9
Total	87	87	83	46

^aData are numbers of total infections in each group, numbers of device-associated infections in each group. Device-associated infections are reported for the following sites: pneumonia (ventilator-associated pneumonia), bloodstream (catheter-related bloodstream infection), urinary tract (urinary catheter-related infection), and sinusitis (ventilator-associated sinusitis).

Incidence Rates of Total and Device-Related Infections. The interaction between the two regimens on the incidence rate of total infections per 1,000 patient-days did not reach statistical significance ($p = .08$). The incidence rate of total infections was significantly lower with the combined regimens than with polymyxin/tobramycin alone ($p = .017$), mupirocin/chlorhexidine alone ($p < .001$), and neither regimen ($p < .001$) (Table 5). There were no statistically significant differences between groups on the incidence rates of device-related infections.

Treatments, Length of Stay, and Outcome. Neither the duration of use of invasive procedures and of treatment by sucralfate and anti-ulcer and sedative drugs nor the proportion of patients who had renal replacement therapy were significantly changed by any treatment (Table 6). ICU mortality and length of stay were not significantly different between the combined regimens and the other groups.

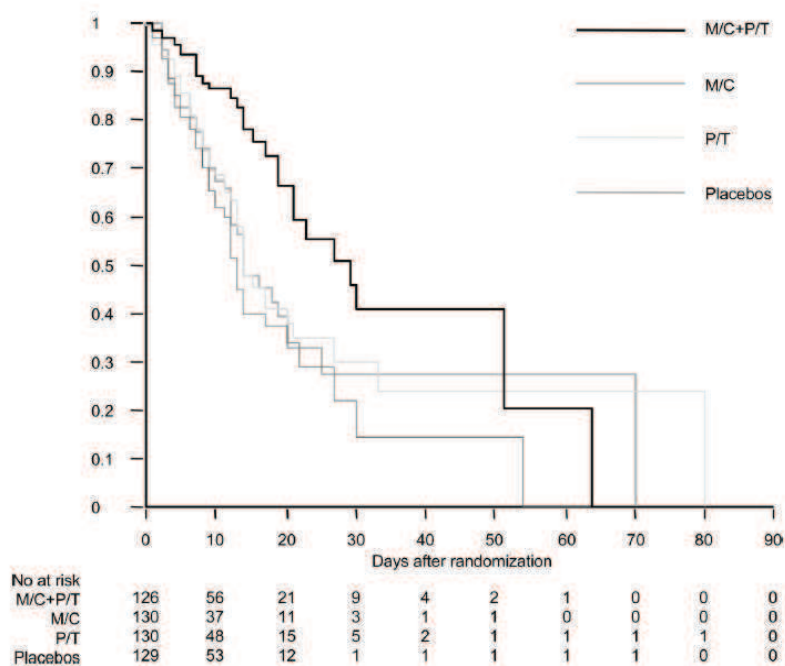


Figure 2. Probability of freedom from acquired infection. Distributions were compared using the Cox model. Interaction between the two regimens: $p = .006$. Mupirocin/chlorhexidine + polymyxin/tobramycin (M/C+P/T) vs. P/T: $p = .002$; M/C+P/T vs. M/C: $p < .001$; M/C+P/T vs. placebos: $p < .001$; M/C vs. placebos: $p = .40$; P/T vs. placebos: $p = .62$.

Table 5. Incidence rates of total and device-related infections^a

Variables	Neither Regimen 1961 Patient-Days	Mupirocin/Chlorhexidine 1991 Patient-Days	Polymyxin/Tobramycin 2315 Patient-Days	Both Regimens 1972 Patient-Days
Total infections ^b	44.4 (38.3–51.2)	43.7 (37.7–50.5)	35.9 (30.8–41.5)	23.3 (18.9–28.5)
Ventilator-associated pneumonia	15.3 (10.2–22.1)	11.9 (7.4–18.0)	6.8 (3.8–11.3)	5.5 (2.6–10.1)
Central venous catheter-related infections				
Phlebitis or exit-site infection	5.4 (2.2–11.1)	4.8 (1.8–10.5)	4.4 (1.9–8.7)	1.5 (0.2–5.3)
Bloodstream infection	3.8 (1.2–9.0)	0.8 (0.0–4.5)	1.7 (0.9–6.4)	2.2 (0.5–6.4)
Urinary catheter-related infection	13.4 (8.6–19.9)	15.1 (9.9–21.9)	11.6 (7.6–17.0)	10.4 (6.3–16.3)

^aThe infection rates were expressed as follows: per 1000 study days for total infections, per 1000 days of ventilation for ventilator-acquired pneumonia, per 1000 catheter-days for central venous catheter-related infections, and per 1000 days of indwelling urinary catheter for urinary catheter-related infections. Numbers in parentheses indicate the lower and upper 95% confidence limits. The assessment of overall effect of each regimen, interaction between the two regimens, and pairwise comparisons between randomization groups were made using a Poisson regression model; ^bboth regimens vs. polymyxin/tobramycin alone: $p = .017$; both regimens vs. mupirocin/chlorhexidine alone: $p < .001$; both regimens vs. neither regimen $p < .001$.

Table 6. Duration of invasive procedures, treatments, and outcome in the intensive care unit^a

Variables	Neither ($n = 126$)	Mupirocin/ Chlorhexidine ($n = 130$)	Polymyxin/ Tobramycin ($n = 130$)	Both Regimens ($n = 129$)
No. of days in the study (range)	13 (1–82)	10 (2–93)	12 (1–93)	11 (1–75)
Duration of invasive procedures, days (range)				
Mechanical ventilation	12 (3–81)	10 (2–131)	11 (2–198)	10 (2–83)
Urinary catheter	11 (0–82)	11 (0–81)	11.5 (0–121)	10 (0–83)
Central venous catheter	6 (0–66)	7 (0–63)	10 (0–79)	5 (0–161)
Gastric tube	14 (3–83)	11 (0–76)	13 (1–121)	11 (2–78)
Duration of drug administration, days (range)				
Sucralfate	2 (0–57)	1 (0–47)	0.5 (0–100)	2 (0–56)
Antilulcer drugs	0 (0–50)	0 (0–45)	0 (0–48)	0 (0–54)
Sedative drugs	4 (0–46)	4 (0–31)	4 (0–42)	4 (0–48)
Renal replacement therapy; no. of patients (%)	21 (17)	22 (17)	26 (20)	17 (13)
Death; no. of patients (%)				
During the study	34 (27)	31 (24)	32 (25)	24 (19)
In the intensive care unit	41 (33)	36 (28)	39 (30)	28 (22)
Length of stay in intensive care unit, days (range)	16 (3–83)	15 (3–132)	16 (2–198)	14 (3–95)

^aContinuous variables are medians (ranges). Overall effect of each regimen, interaction between the two regimens, and pairwise comparisons between randomization groups were assessed using a χ^2 test for categorical variables.

Table 7. Adverse effects and treatment discontinuation^a

Variables	Neither Regimen ($n = 126$)	Mupirocin/ Chlorhexidine ($n = 130$)	Polymyxin/ Tobramycin ($n = 130$)	Both Regimens ($n = 129$)
Adverse effects				
Encephalopathy	0	0	0	1 (1)
Renal failure	2 (2)	0	0	1 (1)
Digestive intolerance	21 (17)	17 (13)	26 (20)	26 (20)
Infection caused by				
Polymyxin-resistant Gram-negative ^b	14 (11)	9 (7)	8 (6)	3 (2)
Tobramycin-resistant Gram-negative	22 (17)	16 (12)	14 (11)	12 (9)
Skin allergy	0	4 (3)	6 (5)	2 (2)
Study drug's discontinuation				
Digestive solution				
Tobramycin serum level >2 mg/L	0	1 (1)	11 (8)	9 (7)
Diarrhea	0	2 (2)	2 (2)	2 (2)
Patient or next-of-kin's request	3 (2)	2 (2)	4 (3)	1 (1)
Body washing				
Allergy	0	4 (3)	3 (2)	1 (1)
Patient or next-of-kin's request	3 (2)	3 (2)	2 (2)	1 (1)
Nasal ointment				
Patient or next-of-kin's request	3 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (1)

^aData are number of patients (%). Overall effect of each regimen, interaction between the two regimens, and pairwise comparisons between randomization groups were assessed using a χ^2 test or a Fisher's exact test; ^bboth regimens vs. neither regimen: $p = .005$.

Adverse Effects and Treatment Discontinuation. Gastrointestinal intolerance, mostly diarrhea, was observed in 90 patients (17%) and was not significantly influenced by any regimen (Table 7). The differences between groups on the proportion of patients who acquired polymyxin-resistant Gram-negative infections were not significant, except between the combined regimens and neither regimen (2% vs. 11%; $p = .005$). Similarly, the differences between groups on the proportion of patients who acquired tobramycin-resistant Gram-negative infections were not significant. A skin allergy occurred in six patients who received chlorhexidine and in six patients who received the liquid soap. No intolerance to the nasal ointment was detected.

The polymyxin/tobramycin regimen was discontinued in 37 patients in the study, mostly because the serum tobramycin level exceeded 2 mg/L (21 patients). One of these patients had been assigned to the group given mupirocin/chlorhexidine alone. Although this revealed an error in treatment distribution, the patient was maintained in the mupirocin/chlorhexidine group according to the intent-to-treat principle. Body washing was discontinued in nine patients receiving chlorhexidine and in eight patients receiving the liquid soap.

DISCUSSION

A significant interaction between the effects of the two regimens was unexpected. Our results indicate that the combination of the two regimens significantly reduced the incidence of total acquired infections and extended the probability of remaining free from acquired infection, whereas each regimen alone was ineffective. The lowering of the incidence rate of total infections was also best achieved by combining the two regimens.

The patients selected for our study were severely ill, as demonstrated by the long duration of mechanical ventilation and prolonged length of stay, and represented only 12% of all patients admitted to our three ICUs during the study period. Hence, in our control group, infection rates were higher than those reported by the National Nosocomial Infections Surveillance System (27) but similar to those of medical trials in which the proportion of infected patients ranged from 28% to 77%, with corresponding infection rates of 40–161 per 1,000 patient-days (4, 7, 28–32). Whether the

other 88% of patients not included in our trial would have also benefited from such regimens and whether there may be long-term microbial resistance problems resulting from widespread use of topical antibiotics might deserve further investigation.

Polymyxin/tobramycin given alone had no effect on total acquired infections, because the apparent reduction of pneumonias was offset by an increase in infections at other sites. We observed a reduction in Gram-negative bacilli infections but an increase in those resulting from Gram-positive cocci, especially MRSA, and those resulting from *Candida*, thus neutralizing the overall benefit. Of a total of 27 *Candida* infections, 22 were asymptomatic catheter-related candiduria and only three required systemic antifungal therapy (all three in the polymyxin/tobramycin group). However, the clinical benefit of topical amphotericin B on the occurrence of fungal infections in the ICU has not been evaluated in previous trials and remains unknown.

The impact of the combined regimens on acquired infections did not exclusively rely on a reduction of pneumonia. Non-significant trends toward reduction of the number of infections at other sites were also observed. With both regimens, there was a trend toward fewer Gram-negative bacilli infections as compared with polymyxin/tobramycin alone, and this occurred without a concomitant increase in Gram-positive cocci infections.

The acquisition of the first infection was delayed with the use of the combined regimens when compared with each regimen given alone or with all placebos. Delayed occurrence of infections has already been shown in trials reporting a reduction of acquired infections by the use of selective digestive decontamination (30, 32–34).

Reduction of infections by topical antibiotics alone has generally not been associated with a similar reduction in mortality. Although our study was not powered for mortality, we observed a 33% reduction of intensive care mortality with the combined regimens, a trend that favorably compares with the 20% reduction reported with the use of topical digestive and systemic antibiotics (2) in a meta-analysis and is similar to the results of a recent study (35).

Both regimens were well tolerated and did not precipitate the emergence of tobramycin-resistant or polymyxin-resistant Gram-negative bacilli. However, the

Our study provides evidence for a substantial reduction of acquired infections in severely ill patients requiring prolonged mechanical ventilation by the combination of the mupirocin/chlorhexidine and the polymyxin/tobramycin decontamination regimens but not with the use of each regimen alone.

serum tobramycin level rose above 2 mg/L in 21 of the 74 patients (28%) in whom tobramycin levels were monitored because they had impaired renal function. Intestinal absorption and decreased renal clearance of tobramycin probably explained these high levels (36) and should be taken into account to avoid additional toxicity.

In conclusion, our study provides evidence for a substantial reduction of acquired infections in severely ill patients requiring prolonged mechanical ventilation by the combination of the mupirocin/chlorhexidine and the polymyxin/tobramycin decontamination regimens but not with the use of each regimen alone.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the nurses and aid nurses who were in charge of the patients.

APPENDIX

Study Chairmen: Rémi Thomas (Coordinator) and Eric Bellissant (Methodologist); **Principal Investigator:** Christophe Camus; **Statistician:** Véronique Sébille; **Research Nurses:** Caroline Jamois and Christelle Tual, Service de Pharmacologie, Unité de Pharmacologie Clinique, Hôpital de Pontchaillou, Rennes, France; **Data Management:** Habiba Mesbah, Service de Pharmacologie, Unité de Pharma-

ecologie Clinique, Hôpital de Pontchaillou, Rennes, France; *Quality Assurance*: Marie-Françoise Mordelet, Service de Pharmacologie, Unité de Pharmacologie Clinique, Hôpital de Pontchaillou, Rennes, France.

REFERENCES

- Kollef HM: The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. *Chest* 1994; 105: 1101-1108
- D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, et al: Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 316: 1275-1285
- Cerra FB, Maddaus MA, Dunn DL, et al: Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. *Arch Surg* 1992; 127: 163-169
- Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, et al: Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant Gram-negative bacilli. *Ann Intern Med* 1989; 110:873-881
- Gastinne H, Wolff M, Delatour F, et al: A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. *N Engl J Med* 1992; 326:594-599
- Ferrer M, Torres A, González J, et al: Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 1994; 120:389-395
- Winter R, Humphreys H, Pick A, et al: A controlled trial of selective decontamination of the digestive tract in intensive care and its effect on nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:73-87
- Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al: Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002; 346:1871-1877
- The Mupirocin Study Group: Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2403-2408
- Kluytmans JA, Manders MJ, van Bommel E, et al: Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 793-797
- Boelaert JR, De Smedt RA, De Baere YA, et al: The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of *Staphylococcus aureus* infections in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:278-281
- Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ: Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991; 338:339-343
- DeRiso AJ II, Ladowski JS, Dillon TA, et al: Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996; 109:1556-1561
- Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al: Comparative efficacy of alternate hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327:88-93
- Rumbak MJ, Cancio M: Significant reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia associated with the institution of a prevention protocol. *Crit Care Med* 1995; 23:1200-1203
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-2963
- Maki DG, Weise CE, Sarafin HW: A semi-quantitative culture method for identifying intravenous-catheters-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296:1305-1309
- Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, et al: Diagnosis of central venous catheter-related sepsis: Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987; 147:873-877
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140
- Meduri GU, Chastre J: The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: 557S-564S
- McCullagh P: Regression models for ordinal data. *J Roy Stat Soc [B]* 1980; 43:109-142
- McCullagh P, Nelder JA: Generalized Linear Models. Second Edition. Chapman & Hall, 1989, pp 151-155
- Bolland K, Sooriyachchi MR, Whitehead J: Sample size review in a head injury trial with ordered categorical responses. *Stat Med* 1998; 17:2835-2847
- Cox DR: Regression models and life-tables. *J R Stat Soc [B]* 1972; 34:187-220
- Frome EL, Checkoway H: Epidemiologic programs for computers and calculators: Use of Poisson regression models in estimating incidence rates and ratios. *Am J Epidemiol* 1985; 121:309-323
- Ludbrook J: On making multiple comparisons in clinical and experimental pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18:379-392
- Richards MJ, Jonathan RE, Culver DH, et al: Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27:887-892
- Godard J, Guillaume C, Reverdy ME, et al: Intestinal decontamination in a polyvalent ICU. *Intensive Care Med* 1990; 16:307-311
- Wiener JA, Itokazu G, Nathan C, et al: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995; 20:861-867
- Aerdt SJA, van Dalen R, Clasener HAL, et al: Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients: A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. *Chest* 1991; 100: 783-791
- Ulrich C, Harinck-de Weerd JE, Bakker NC, et al: Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections: A prospective randomized study. *Intensive Care Med* 1989; 15:424-431
- García MS, Cambronero Galache JA, Diaz JL, et al: Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:908-916
- Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, et al: Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia: A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 1991; 265: 2704-2710
- Rocha LA, Martín MJ, Pita S, et al: Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 1992; 18:398-404
- De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al: Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1011-1016
- Gastinne H, Wolff M, Lachatre G, et al: Antibiotic levels in bronchial tree and in serum during selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1991; 17:215-218

II – Article n° 2

Camus C, Bellissant E, Legras A, Renault A, Gacouin A, Lavoué S, Branger B, Donnio PY, le Corre P, Le Tulzo Y, Perrotin D, Thomas R. Randomized comparison of 2 protocols to prevent acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results of a 2-center study involving 500 patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32:1064-72.

Nous avons comparé un protocole interventionnel et un protocole standard pour la prévention de l'acquisition de SARM dans deux unités de réanimation. Sur 1205 patients admis, 705 n'étaient pas éligibles du fait d'une probabilité de séjour inférieure à 48 heures ou de critères d'exclusion (soins palliatifs, mort encéphalique, neutropénie, portage de SARM connu à l'admission ou décontamination anti-staphylococcique à l'admission). Cinq cent patients ont été randomisés en 1:1 pour recevoir l'un des deux protocoles (groupe intervention, ou groupe standard). Tous les patients avaient un dépistage de SARM à l'admission, à la sortie, ainsi que pendant l'hospitalisation toutes les semaines. Dans le groupe intervention, des précautions d'isolement contact et gouttelettes étaient appliquées pour les patients à risque de SARM (hospitalisation dans l'année, transfert d'un autre hôpital avec séjour de plus de 24 heures, histoire d'infection à SAMR) sans délai dès l'admission, ainsi que pour les patients dépistés positifs à SARM ; une décontamination nasale par mupirocine et la toilette à la chlorhexidine étaient administrées aux patients avec un diagnostic positif pour le SARM, les précautions d'isolement étant levées à l'obtention de prélèvements de dépistage négatifs et/ou à la fin du traitement en cas d'infection. Dans le groupe standard, les précautions standard étaient utilisées et les résultats du dépistage de SARM n'étaient pas communiqués aux investigateurs. Les précautions d'isolement étaient prises en cas de bactérie multirésistante (dont SARM) sur les prélèvements cliniques. Le critère principal de jugement était le taux d'acquisition de SARM en réanimation. Un audit, réalisé sur trois périodes, dans les deux unités, était destiné à évaluer la compliance aux règles d'hygiène et d'isolement

prévues dans chaque bras du protocole. Dans l'analyse en intention de traiter (n=488), le taux d'acquisition de SARM était similaire dans le groupe standard (5,3%) et dans le groupe intervention (6,5%, P=0,58). L'audit montrait un taux de compliance aux règles d'hygiène et d'isolement de 85,5% dans le groupe standard et 84,1% dans le groupe intervention (P=0,63). Cependant, la compliance à ces règles était plus élevée en l'absence de précaution d'isolement prise (88,2%) par comparaison aux situations avec précaution d'isolement (79,1%, P<0,001). Le taux d'acquisition de SARM (exprimé pour 1 000 patients-jours à risque) était plus élevé en l'absence d'isolement (7,57‰) versus en situation d'isolement (2,36, P=0,01). Individuellement, le dépistage de SARM associé aux précautions d'isolement et à la décontamination n'a pas permis de réduire l'acquisition de SARM par rapport à des précautions standards, bien que le risque collectif fût plus élevé pendant les périodes d'isolement.

ORIGINAL ARTICLE

Randomized Comparison of 2 Protocols to Prevent Acquisition of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Results of a 2-Center Study Involving 500 Patients

Christophe Camus, MD;^{1,3} Eric Bellissant, MD, PhD;^{2,3} Annick Legras, MD;⁴ Alain Renault;^{3,5} Arnaud Gacouin, MD;¹ Sylvain Lavoué, MD;¹ Bernard Branger, MD;⁵ Pierre-Yves Donnio, PharmD, PhD;⁶ Pascal le Corre, PharmD, PhD;⁷ Yves Le Tulzo, MD, PhD;¹ Dominique Perrotin, MD;⁴ Rémi Thomas, MD¹

OBJECTIVE. To compare an interventional protocol with a standard protocol for preventing the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit (ICU).

DESIGN. Prospective, randomized, controlled, parallel-group, nonblinded clinical trial.

SETTING. Medical ICUs of 2 French university hospitals.

PARTICIPANTS. Five hundred adults with an expected length of stay in the ICU greater than 48 hours.

INTERVENTIONS. For the intervention group, the protocol required repeated MRSA screening, contact and droplet isolation precautions for patients at risk for MRSA at ICU admission and for MRSA-positive patients, and decontamination with nasal mupirocin and chlorhexidine body wash for MRSA-positive patients. For the standard group, the standard precautions protocol was used, and the results of repeated MRSA screening in the standard group were not communicated to investigators.

MAIN OUTCOME MEASURE. MRSA acquisition rate in the ICU. An audit was conducted to assess compliance with hygiene and isolation precautions.

RESULTS. In the intent-to-treat analysis ($n = 488$), the MRSA acquisition rate in the ICU was similar in the standard (13 [5.3%] of 243) and intervention (16 [6.5%] of 245) groups ($P = .58$). The audit showed that the overall compliance rate was 85.5% in the standard group and 84.1% in the intervention group ($P = .63$), although compliance was higher when isolation precautions were absent than when they were in place (88.2% vs 79.1%; $P < .001$). MRSA incidence rates were higher without isolation precautions (7.57‰) than with isolation precautions (2.36‰; $P = .01$).

CONCLUSIONS. Individual allocation to MRSA screening, isolation precautions, and decontamination do not provide individual benefit in reducing MRSA acquisition, compared with standard precautions, although the collective risk was lower during the periods of isolation.

TRIAL REGISTRATION. Clinicaltrials.gov identifier: NCT00151606.

Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32(11):1064-1072

Among healthcare-associated infections acquired in the intensive care unit (ICU), those involving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are especially concerning.¹ A European study demonstrated a 79% prevalence of methicillin resistance in French ICUs.² Despite guidelines that recommend contact and barrier precautions,³ the proportion of acquired infections caused by MRSA increased from 36% in 1996 to 57% in 2002.^{4,5} MRSA acquisition in hospitals is attributable to the dissemination of a small number of clones

that are cross-transmitted and have become endemic in healthcare settings.⁶ Programs to control or eradicate MRSA often combine multiple interventions, including universal screening or active surveillance culture, standard and isolation precautions, and decolonization. Although standard precautions, especially good compliance with hand hygiene, are believed to be essential,⁷ the respective contributions of other adjunctive interventions remain uncertain.

Control measures have been mostly evaluated by obser-

Affiliations: 1. Medical Intensive Care Department, Pontchaillou Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France; 2. Clinical Pharmacology Department, Pontchaillou Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France; 3. INSERM 0203 Clinical Investigation Centre, Pontchaillou Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France; 4. Medical Intensive Care Department, Bretonneau Hospital, Tours University, Tours, France; 5. Public Health Department, Pontchaillou Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France; 6. Microbiology Department, Pontchaillou Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France; 7. Pharmacy Department, Pontchaillou Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France.

Received February 23, 2011; accepted June 8, 2011; electronically published September 28, 2011.

© 2011 by The Society for Healthcare Epidemiology of America. All rights reserved. 0899-823X/2011/3211-0002\$15.00. DOI: 10.1086/662180

vational studies that did not use contemporary control groups.⁸ We tested the individual impact of an active intervention protocol that combined MRSA screening, isolation precautions, and decolonization to prevent the acquisition of MRSA, compared with a protocol that used only standard precautions.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

This was a prospective, randomized, controlled, parallel-group, nonblinded clinical trial performed at the medical ICUs of 2 tertiary care university hospitals in France. The protocol was approved by the regional institutional review board.

Eligibility Criteria

Patients 18 years of age or older with an expected length of stay more than 48 hours and from whom informed consent was obtained were eligible. In case of patient incapacity and in the absence of next of kin, inclusion was authorized by the institutional review board because of urgent management. Written informed consent was mandatory for further participation. Pregnancy, brain death, palliative care, neutropenia less than 1,000 cells/mm³, administration of topical antistaphylococcal treatments, and known MRSA infection or carriage at ICU admission were exclusion criteria.

Randomization

Included patients were randomized to receive either the combination intervention protocol (intervention group) or the standard precautions protocol (standard group). Randomization was centrally performed and stratified by centers using a computer-generated list that allowed balancing between the 2 groups for each institution. Because the trial was not blinded, the lists were equilibrated by blocks of large and variable sizes to ensure total unpredictability of the randomization sequence to the investigators.

Assessment at ICU Admission and Subsequent Surveillance

At ICU admission, patients were considered to be at risk for MRSA if they had (i) had a hospital stay within the past year; (ii) been transferred from another hospital ward with a prior length of stay of more than 24 hours; or (iii) a history of MRSA infection that was cured and had no persistent MRSA carriage. All patients were assessed for community-acquired or healthcare-associated infection at admission to the ICU, Glasgow coma score, and Simplified Acute Physiology Score II.⁹ Surveillance for acquired infections was performed as previously reported.^{1,10}

MRSA screening was performed at multiple sites and included nasal and perineal swabbing, sampling from wounds and skin ulcers (if present), and sampling from drainage fluid

and tracheal aspirates in intubated patients at admission to the ICU, then weekly, and again at discharge from the ICU. Results of MRSA screening tests were given to clinicians for the patients who were randomized to the intervention group and were concealed for those who were randomized to the standard group. The results of all other clinical samples were usually transmitted to the physicians who cared for patients in both groups.

Patient Management According to the Assigned Protocol

Intervention group. In addition to standard universal precautions, transmission-based precautions were used in specific situations.¹¹ First, for patients who were at risk for MRSA, preemptive contact isolation precautions were imposed until initial screening samples had negative test results; disposable aprons or gowns and gloves were consistently used by health-care providers who entered the patient's room, and face masks were required during oropharyngeal and respiratory care or during any other care that required close contact with the patient. For those patients with MRSA-positive test results, isolation precautions were maintained. Second, during follow-up, isolation precautions were similarly imposed for patients who were found to be MRSA positive, and the precautions were discontinued when additional tests for MRSA had negative results. Third, when highly transmissible agents or multidrug-resistant organisms (MDROs), including MRSA, were isolated from clinical samples, the same contact precautions were applied until the colonized site(s) had negative test results and/or antimicrobial therapy was completed. Masks were used by those treating patients with results positive for MRSA and other oropharyngeal or respiratory MDROs.

Patients who were MRSA carriers or were colonized or infected with MRSA received nasal application of mupirocin (Bactroban; GlaxoSmithKline). Patients under isolation precautions also received chlorhexidine gluconate 4% (Hibiscrub; Mölnlycke Health Care) body washing. Mupirocin was administered thrice daily in each nostril until the 3-g tube was emptied (approximately 5 days). The toilet of patients was made by nurses' aides and consisted of washing with 15 mL of chlorhexidine and then carefully rinsing with water and wiping the uncovered skin and genitalia.¹⁰

Standard group. Standard precautions were applied in accordance with French recommendations for the surveillance and prevention of nosocomial infections (available at <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr>). Care bundles for the maintenance of arterial and central venous catheters, peripheral venous catheters, and urinary catheters; the prevention of surgical site infection; and the management of patients receiving mechanical ventilation were applied according to the institutional guidelines. Hand-rubbing with hydroalcoholic solutions (Sterillium; Bode Chemie) was implemented as part of routine precautions. Because MRSA carriage status was not known in this study arm, no pre-

emptive transmission-based precautions were taken at admission to the ICU. Isolation precautions identical to those of the intervention protocol were limited to patients with clinical samples from which highly transmissible agents or MDROs, including MRSA, were isolated, until microorganism eradication and/or clinical cure of infection. Mupirocin nasal decolonization was not used in this group.

In both groups, signs were posted on the doors to patient rooms that clearly indicated the appropriate transmission-based isolation precautions to use. During the study period, an infection control nurse was designated at each center to facilitate implementation of hygienic precautions and isolation rules for each study group.

MRSA Identification in Screening Samples

Swab samples and fluid samples were discarded in trypticase soy broth, incubated overnight at 36°C, and then streaked onto 3 Petri dishes that contained either Chapman agar, Chapman agar with ofloxacin (10 mg/L), or Columbia blood agar (5%) with nalidixic acid and colistin. Subcultures were incubated aerobically at 36°C and were observed after 24 and 48 hours. Staphylococci were identified using standard methods (ie, catalase, coagulase, and latex agglutination; Pastorex; Bio-Rad). The antibiotic susceptibility of *S. aureus* isolates was determined by the diffusion method only, with disks containing antibiotics (Bio-Rad) on Mueller-Hinton agar (Oxoid). Susceptibility or resistance to methicillin was determined according to the 2003 recommendations of the French Society of Microbiology.¹²

End Points

The primary end point was the proportion of patients who acquired MRSA during their ICU stay. Secondary end points included rates of acquired MRSA infection, total number of acquired infections, duration of and reasons for isolation, the number of device-days, the proportion of patients who received antimicrobial drugs, the length of stay, and the mortality rate within the ICU. The decolonization rate was calculated as the proportion of MRSA carriers (either at admission to the ICU or during hospitalization in the ICU) who had subsequent screening tests with negative results.

Audit

An audit was performed independently of conducting the trial to determine compliance among the ICU staff with standard and isolation precautions, including hand hygiene. Opportunities and resources were analyzed separately. Opportunities were defined as all elementary situations in which hand hygiene or any particular point of the isolation rules was indicated according to the assigned protocol. Resources referred to the equipment or material necessary for implementing hygiene and isolation rules. An opportunity was assessed as "complying" or "not complying," and a resource was assessed as "present" or "lacking."

Sample Size and Statistical Analysis

For an earlier surveillance period during which systematic MRSA screening at ICU admission and active surveillance cultures were performed, the MRSA acquisition rate remained stable at 8 cases per 100 admissions. For a 1-sided test performed at the 5% level, we calculated that 440 patients (220 in each group) would be required to detect a 75% reduction in the MRSA acquisition rate (from 8% to 2%) as a result of the intervention protocol with 95% power (type II error = 5%). Quantitative variables were expressed by median values and interquartile ranges (IQRs). Comparisons between groups were made using the Wilcoxon rank-sum test for quantitative variables and the χ^2 test or Fisher's exact test for qualitative variables. Incidence rates were compared using a Poisson regression model. All tests were 2-sided with type I error = 5%.

RESULTS

Study patients were recruited from December 2002 through June 2003 at one center and from April 2003 through December 2003 at the other center. Among the 1,205 patients admitted to the ICU during the study period, 705 were not included because of an expected length of stay less than or equal to 48 hours or the presence of 1 or more exclusion criteria. A total of 500 patients were randomized. Because of the withdrawal of consent by 3 patients, the intent-to-treat analysis was performed for 249 patients in the standard group and 248 patients in the intervention group (Figure 1).

Baseline Characteristics of Study Patients at Inclusion

There were significantly more male patients in the standard group (67.1%) than in the intervention group (58.5%; $P = .047$), but there were no additional statistically significant differences between the 2 groups with respect to the baseline characteristics of study patients at inclusion (Table 1).

MRSA Acquisition

MRSA screening at admission to the ICU was missed in 4 patients who belonged to the standard group. At ICU admission, MRSA was detected in 22 (9.0%) of 245 and 12 (4.8%) of 248 evaluable patients in the standard and intervention groups, respectively ($P = .07$; Table 2). Among the 34 patients who were positive for MRSA, 2 had none of the prospectively defined risk factors, although 1 had a history of multiple hospitalizations many years earlier. Because screening samples were missed in 9 patients, MRSA acquisition could be assessed in 243 and 245 patients in the standard and intervention groups, respectively (Figure 1). The median time (IQR) from MRSA sampling to the report of the results was 3 days (IQR, 2–4 days). There was no statistically significant difference in the MRSA acquisition rate between the standard group (13 [5.3%] of 243) and the inter-

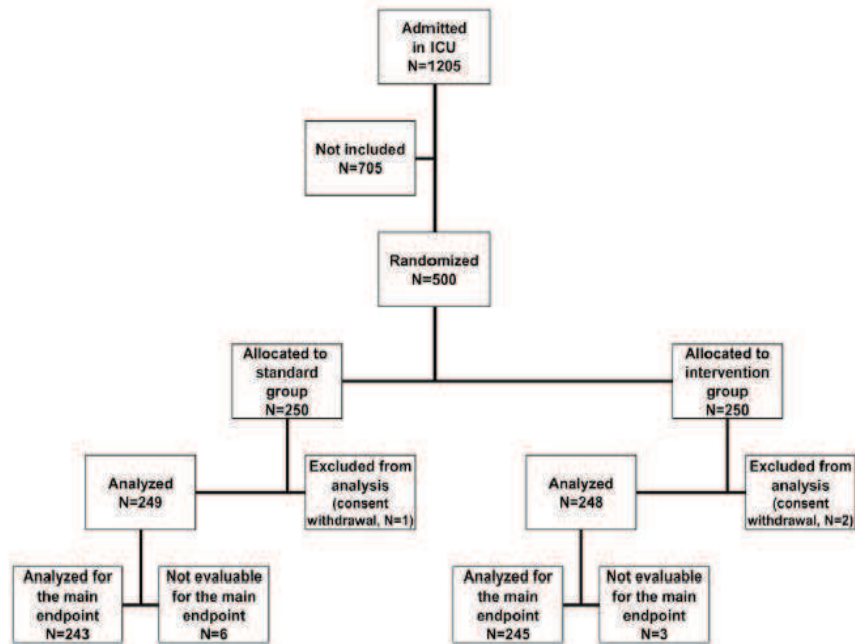


FIGURE 1. Flowchart of the patients. ICU, intensive care unit.

vention group (16 [6.5%] of 245; $P = .58$), nor was there a difference in the time to MRSA acquisition ($P = .31$). The proportion of patients who acquired MRSA infection was identical in both groups (1.6% vs 1.6%; $P > .99$). MRSA incidence rates, expressed per 1,000 days at risk, were similar in both groups. The monthly distribution of MRSA acquisition rates and the corresponding colonization pressure are shown in Figure 2. During the study period, there was no significant change in colonization pressure ($P = .25$ and $P = .46$ for trend at ICUs 1 and 2, respectively). No evidence for time variation in MRSA acquisition rates was found.

Isolation Precautions

Isolation precautions for 1 day or more were taken for 28 (11.2%) of 249 patients in the standard group and for 190 (76.6%) of 248 patients in the intervention group ($P < .001$); the corresponding proportion of patient-days under isolation was 14.4% in the standard group and 42.3% in the intervention group ($P < .001$). One patient in the standard group who had risk factors for MRSA was erroneously placed under isolation at admission to the ICU. In the intervention group, the reasons for isolation precautions were the existence of 1 or more risk factors for MRSA in 179 patients (72.2%) and MRSA carriage in 13 patients (5.2%). Other reasons for isolation did not significantly differ between groups (Table 2). The median number of days without isolation per patient was greater in the standard group (5 days; IQR, 3–10 days) than in the intervention group (3 days; IQR, 0–7 days; $P < .001$). Of the 29 patients with MRSA acquisition, 3 acquired it during an isolation period (all of whom were in the in-

tervention group), and 26 patients were not placed under isolation at the time of MRSA acquisition (13 in each group). Among the patients who were not MRSA carriers at admission to the ICU, there were a total of 1,271 days with isolation (control group, 310 days; intervention group, 961 days) and 3,436 days without isolation (control group, 2,028 days; intervention group, 1,408 days). The incidence rates for MRSA acquisition during periods with and periods without isolation were 2.36‰ and 7.57‰, respectively ($P = .01$, after adjustment for the randomization group).

Other Secondary End Points

The rate of ICU-acquired infection was identical for both groups (16.5% vs 16.5%; $P = .98$). Administration of antimicrobial therapy, the number of days with invasive devices, length of stay in the ICU ($P = .42$), and mortality rate in the ICU ($P = .76$) were similar in both groups (Table 2). The decolonization rate was 95.5% (21 of 22 patients) in the intervention group (as a result of mupirocin and chlorhexidine treatment) versus 24.1% (7 of 29 patients) in the standard group ($P < .001$).

Results of the Audit

The audit consisted of the observation of 215 procedures of various types that were performed for 62 patients (Table 3). A total of 1,469 opportunities for exercising the hygiene and isolation rules and 1,309 resources were assessed. The compliance rate was lower for opportunities when patients were under isolation (79.1%) than when they were not under iso-

TABLE 1. Baseline Characteristics of 497 Study Patients

Variables	Standard group (n = 249)	Intervention group (n = 248)	P
Age, median years (IQR)	64 (51–72)	65 (53–74)	.46
Male sex	167 (67.1)	145 (58.5)	.05
Delay between ICU admission and study inclusion, median h (IQR)	2.50 (1.00–5.00)	2.75 (1.15–5.47)	.36
Arterial pressure, median mmHg (IQR)			
Systolic	131 (110–154)	131 (111–154)	.94
Diastolic	70 (57–87)	73 (58–85)	.71
Hospital stay >24 h in the past year			
No	123 (49.4)	107 (43.1)	.16
Yes	126 (50.6)	141 (56.9)	
Duration of hospital stay, median days (IQR) ^a	17 (8–37)	13 (7–28)	.25
Origin of patient			
Home/emergency unit <24 h	125 (50.2)	119 (48.0)	.62
Transfer from another ward/hospital	124 (49.8)	129 (52.0)	
Prior hospital length of stay, median days (IQR)	4 (2–12)	4 (2–10)	.71
Prior history of MRSA infection	3 (1.2)	2 (0.8)	>.99
MRSA risk factor	181 (72.7)	185 (74.6)	.63
Reason for hospital admission			.61
Medical	185 (74.3)	189 (76.2)	
Intoxication	12 (4.8)	7 (2.8)	
Emergency surgery	27 (10.8)	30 (12.1)	
Elective surgery	20 (8.0)	20 (8.1)	
Trauma	5 (2.0)	2 (0.8)	
Comorbidity			
Chronic obstructive pulmonary disease	64 (25.7)	82 (33.1)	.07
Cardiac disease	68 (27.3)	63 (25.4)	.63
Arterial hypertension	45 (18.1)	34 (13.7)	.18
Chronic renal failure	20 (8.0)	29 (11.7)	.17
Chronic liver disease	25 (10.0)	33 (13.3)	.26
Diabetes mellitus	38 (15.3)	38 (15.3)	.98
Cancer/hematologic malignancy	43 (17.3)	53 (21.4)	.25
Immunosuppression	18 (7.2)	22 (8.9)	.50
Neuromuscular disease	36 (14.5)	27 (10.9)	.23
Psychiatric disorder	30 (12.0)	30 (12.1)	.99
Community-acquired infection at inclusion	99 (39.8)	82 (33.1)	.12
Nosocomial infection at inclusion	42/138 (30.4)	46/140 (32.9)	.66
Glasgow Coma Score, median score (IQR)	14 (8–15)	15 (10–15)	.33
Simplified Acute Physiology Score II, median score (IQR)	42 (32–55)	43 (31–55)	.90

NOTE. Data are no. (%) of patients unless otherwise indicated. ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^a Data includes only those patients with hospital stay >24 h.

lation (88.2%; $P < .001$), but it was similar for resources (81.7% vs 81.8%; $P = .96$). However, there were no statistically significant differences in compliance rates for both opportunities and resources between the 2 groups after adjustment for the center and isolation status at the time of observation (Table 4). The overall compliance rate for hand hygiene only was 85% (437 of 515 opportunities observed).

DISCUSSION

Most experts agree that MRSA infections are an important public health problem that increases a country's infectious diseases burden.¹³ It has been claimed that MRSA control

programs should combine active surveillance culture, use of barrier precautions, and hand hygiene with the use of hydroalcoholic hand-rub solutions with or without decontamination of MRSA carriers with topical antibiotics.^{14–20} Such a “search and destroy strategy” is controversial. Furthermore, the efficacy of the individual components of the strategy remains unclear.

Controlling MDRO incidence rates usually requires collective intervention applied to all subjects. Because MRSA has a major individual impact on morbidity and mortality as a result of the risk of subsequent invasive infection, the aim of our study was to focus on individual benefit. Therefore, a

TABLE 2. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Acquisition, Isolation Procedures, and Outcome in 497 Study Patients

Variables	Standard group (<i>n</i> = 249)	Intervention group (<i>n</i> = 248)	<i>P</i>
MRSA at ICU admission			
Not evaluable	4 (1.6)	0 (0.0)	.12
Evaluable	245 (98.4)	248 (100.0)	
No	223 (91.0)	236 (95.2)	.07
Yes	22 (9.0)	12 (4.8)	
MRSA acquisition in ICU			
Not evaluable	6 (2.4)	3 (1.2)	.50
Evaluable	243 (97.6)	245 (98.8)	
No	230 (94.7)	229 (93.5)	.58
Yes	13 (5.3)	16 (6.5)	
Time to MRSA acquisition in ICU, median days (IQR)	8 (8–11)	8 (7–9)	.31
MRSA incidence rate, no. of cases per 1,000 days at risk (95% CI) ^a	5.6 (3.7–8.2)	6.8 (4.6–9.5)	.60
Isolation precaution			
No	221 (88.8)	58 (23.4)	<.001
Yes (≥1 day)	28 (11.2)	190 (76.6)	
Reason for isolation			
At risk for MRSA	1 (0.4)	179 (72.2)	<.001
MRSA carriage	0 (0.0)	13 (5.2)	<.001
MRSA colonization	2 (0.8)	6 (2.4)	.18
MRSA infection	7 (2.8)	6 (2.4)	.78
Other MDRO	18 (7.2)	15 (6.0)	.60
Other bacteria	3 (1.2)	5 (2.0)	.50
Protective/neutropenic	1 (0.4)	1 (0.4)	1.00
Median no. of isolation-free days (IQR)	5 (3–10)	3 (0–7)	<.001
Proportion of patients with ICU-acquired infection			
Any infection	41 (16.5)	41 (16.5)	.98
MRSA infection	4 (1.6)	4 (1.6)	1.00
Patients who received antimicrobials for proven or suspected infection	198 (79.5)	187 (75.4)	.27
Duration of antimicrobial therapy, median days (IQR)	5 (3–10)	6 (3–9)	.65
Median no. of device-days (IQR)			
Central venous catheter	1 (0–7)	2 (0–8)	.31
Endotracheal tube	3 (0–8)	3 (1–8)	.88
Urinary catheter	5 (3–10)	5 (3–10)	.87
Length of stay in ICU, median days (IQR)	6 (4–12)	7 (4–12)	.42
Mortality in ICU	52 (20.9)	49 (19.8)	.76

NOTE. Data are no. (%) of patients unless otherwise indicated. CI, confidence interval; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; MDRO, multidrug-resistant organism.

^a Individuals who were identified as MRSA carriers at admission to the ICU were excluded for calculating the rates.

randomized design was used that allocated individual participants to 2 different treatments, under the assumption of independence.

The main finding of our study was the absence of any difference in the MRSA acquisition rate between the 2 groups. The rate observed in the standard group (5.3%) was lower than the expected rate (8%); however, our sample size (500 patients) may have not been large enough to provide an accurate assessment of this rate. However, because we did not observe any minimal trend in the intervention group and we chose a low β risk, the possibility of type II error seemed unlikely.

As a result of the randomization into 2 parallel groups,

patients of both groups were expected to have similar exposure to MRSA. The reservoir of MRSA was represented by the 35 patients who were MRSA carriers at admission to the ICU ($n = 22$) or who acquired MRSA during the ICU stay ($n = 13$) and whose infection remained undiagnosed because of their randomization into the standard group as well as by the unknown MRSA carriers among the patients who were not included in the study.

Reinforced isolation precautions combined with decontamination were hypothesized to reduce MRSA acquisition and MRSA infections in the intervention group. It is possible that patients' isolation in the intervention group tended to both decrease cross-transmission to the control group and

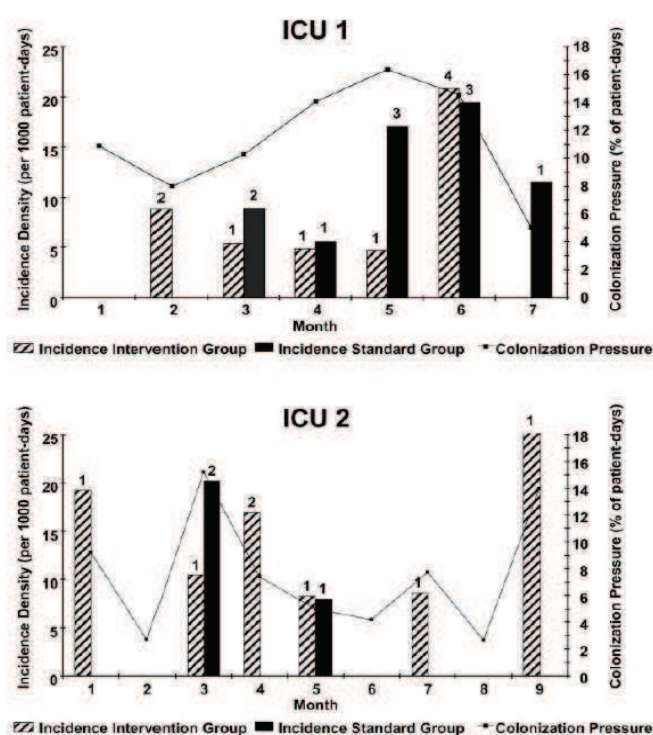


FIGURE 2. Monthly distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) acquisition and colonization pressure rates. Numbers above bars indicate the number of MRSA acquisitions. At month 9, which was the end of the study in intensive care unit (ICU) 2, the MRSA acquisition rate could not be accurately assessed because there was only 1 event for 5 noncarrier patient-days, which yielded a calculated rate of 200%.

reduce their own risk of MRSA acquisition, thereby reducing the difference in the MRSA acquisition rates.

Cluster randomization has been advocated to deal with the risk of contamination from one group to another and usually requires a much larger sample size.²⁰ Estimation of contamination was difficult in our trial, because there was actually no switch from one strategy to the other. The patients who were not at risk for MRSA in the intervention group (23.4%) were initially managed similarly to patients in the standard group (ie, they received no prophylactic isolation precautions), but they were managed differently if they later acquired MRSA. This estimate did not reach the rate of 30%, beyond which cluster trials are generally considered to be more efficient.²¹

Preventing transmission of MDROs, especially MRSA, mostly relies on compliance with hand hygiene, especially the promotion of alcohol-based hand rubs.²² Campaigns that have improved hand hygiene practice from 48% to 66% have coincided with a reduction in both nosocomial infections and MRSA transmission.²³ More recently, improvements in compliance ranging from 20% through 50% were associated with

reduced rates of MRSA isolation and bacteremia.²⁴ In the study audit, the compliance rate with hand hygiene was substantially higher than the rate usually achieved.²⁵ In our study, such high level of hand hygiene may account for the relatively low MRSA acquisition rate in both groups.

The detection of asymptomatic colonization followed by decontamination has been proposed for MRSA cross-transmission control. Without screening at admission to the ICU, it has been shown that from 43.8% up to 84.1% of MRSA carriers would have been missed.^{26,27} Although recommended in settings of high endemicity,²⁸ active surveillance cultures and nasal mupirocin have failed to control MRSA,²⁹ partly as the result of an increased incidence of imported MRSA cases. In a large randomized study using a rapid polymerase chain reaction-based MRSA screening strategy combined with mupirocin plus chlorhexidine decontamination, the MRSA acquisition rate was similar during the intervention period and the control period (median rate ratio, 1.1; IQR, 0.8–1.4).³⁰ Finally, there is little evidence that active surveillance cultures and decontamination effectively reduce MRSA transmission. Interestingly, reductions in the incidence of all infections, including those caused by MRSA, have been reported in the absence of any active surveillance cultures.³¹

Our results showed that the MRSA acquisition rate was lower during isolation periods. The risk was approximately 3 times lower under isolation, irrespective of the randomization group. Isolation precautions could finally act as reverse isolation and reduce the risk of MRSA acquisition in isolated patients who were noncarriers more effectively than they could reduce the transmission of MRSA from isolated carriers to nonisolated noncarriers.^{32,33}

Decolonization with various topical agents has been attempted in an effort to eradicate MRSA carriage. In addition to reducing cross-transmission, the aim was to reduce the risk of subsequent infection among patients who were initially

TABLE 3. Procedures Observed during the Audit

Type of procedure	No. of procedures
Surveillance of vital signs/monitoring of support devices	47
Patient apparel and bed changes	33
Bedside washing	30
Suctioning in the mouth, oropharynx, or trachea	30
Venous line manipulation	22
Blood sampling using a percutaneous peripheral needle	13
Medical examination	11
Bedside radiograph	10
Gastric tube manipulation	7
Dressing changes	7
Invasive medical procedures	2
Writing on a patient's prescription sheet	2
Urinary catheter placement	1
Total	215

TABLE 4. Rates of Compliance with Rules Dictating Hygiene and Isolation

Variable	Standard group	Intervention group	P ^a	All audited observations	P ^b
Opportunities					
Isolation	122/158 (77.2)	324/406 (79.8)	.50	446/564 (79.1)	<.001
No isolation	398/450 (88.4)	400/455 (87.9)	.80	798/905 (88.2)	
All	520/608 (85.5)	724/861 (84.1)	.63 ^c		
Resources					
Isolation	104/127 (81.9)	306/375 (81.6)	.94	410/502 (81.7)	.96
No isolation	312/387 (80.6)	348/420 (82.9)	.41	660/807 (81.8)	
All	416/514 (80.9)	654/795 (82.3)	.80 ^c		

NOTE. Data are no. of observations in compliance/total no. of observations (%), unless otherwise indicated.

^a Comparison of standard versus intervention group.

^b Comparison of isolation versus no isolation.

^c After adjustment to the center and the presence of isolation at the time of audit.

MRSA carriers. Nasal decontamination with mupirocin may not be effective because of the persistence of MRSA carriage at other sites, such as wounds, pressure sores, and catheter sites.^{34,35} Skin decontamination with chlorhexidine body washing has been reported to significantly reduce the acquisition of MRSA and vancomycin-resistant *Enterococcus* species in ICUs.³⁶ However, in a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial, the success of MRSA eradication from the skin did not significantly differ between chlorhexidine and placebo, except at the groin area.³⁷ The combined use of intranasal mupirocin with chlorhexidine washing has given conflicting results. Although a reduction in the incidence of acquired MRSA infections has been reported,³⁸ another study did not find a higher decolonization rate, compared with that associated with chlorhexidine alone.³⁴ Because there was no testing for MRSA among the ICU staff during the study period, the persistence of MRSA transmission in both groups as a result of carriage in healthcare workers cannot be excluded in our study.

In conclusion, we found no individual benefit in terms of MRSA acquisition rate between a protocol based on MRSA screening, isolation precautions, and decontamination measures and a standard protocol in the setting of an overall high level of hand hygiene. However, from a collective point of view, periods with contact or protective isolation precautions were associated with a lower risk for MRSA acquisition.

ACKNOWLEDGMENTS

Financial support. This study was conducted with financial support from the French Ministry of Health (2001 Clinical Research Hospital Program, PHRC 2001).

Potential conflicts of interest. All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Address correspondence to Christophe Camus, MD, Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital de Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex, France (christophe.camus@chu-rennes.fr).

Presented in part: 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; San Francisco, CA; October 6–9, 2005 (Abstract 600).

REFERENCES

- Legras A, Malvy D, Quinioux AI, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998;24:1040–1046.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995;274:639–644.
- Garner JS; The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:53–80.
- Fridkin S, Gaynes R. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999;20:303–316.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* 2003;31:481–498.
- McDougal LK, Steward CD, Killgore GE, Chaitram JM, McAllister SK, Tenover FC. Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: establishing a national database. *J Clin Microbiol* 2003;41:5113–5120.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>.
- Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM, et al. Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Ann Intern Med* 2008;148:409–418.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957–2963.
- Camus C, Bellissant E, Sebillé V, et al. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens. *Crit Care Med* 2005;33:307–314.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Am J Infect Control* 1996;24:24–52.

- 12. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie report 2003. Members of the SFM Antibiogram Committee. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21:364–391.
- 13. Gould IM. The clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2005;61:277–282.
- 14. Boyce JM, Havill NL, Kohan C, Dumigan DG, Ligi CE. Do infection control measures work for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:395–401.
- 15. Gould IM, MacKenzie FM, MacLennan G, Pacitti D, Watson EJ, Noble DW. Topical antimicrobials in combination with admission screening and barrier precautions to control endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:536–543.
- 16. Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, et al. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections: effect of the MRSA “search and isolate” strategy in a hospital in Italy with hyperendemic MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:127–133.
- 17. Raineri E, Crema L, De Silvestri A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in an intensive care unit: a 10 year analysis. *J Hosp Infect* 2007;67:308–315.
- 18. Lucet JC, Paoletti X, Lolom I, et al. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2005;31:1051–1057.
- 19. Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL, et al. Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006;43:971–978.
- 20. Torgerson DJ. Contamination in trials: is cluster randomisation point the answer? *BMJ* 2001;322:355–357.
- 21. Slymen DJ, Hovell MF. Cluster versus individual randomization in adolescent tobacco and alcohol studies: illustrations for design decisions. *Int J Epidemiol* 1997;26:765–771.
- 22. Johnson PD, Martin R, Burrell LJ, et al. Efficacy of an alcohol/chlorhexidine hand hygiene program in a hospital with high rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *Med J Aust* 2005;183:509–514.
- 23. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene (published correction appears in *Lancet* 2000;356:2196). *Lancet* 2000;356:1307–1312.
- 24. Grayson ML, Jarvie LJ, Martin R, et al. Significant reductions in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and clinical isolates associated with a multisite, hand hygiene culture-change program and subsequent successful statewide roll-out. *Med J Aust* 2008;188:633–640.
- 25. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with hand-washing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 1999;130:126–130.
- 26. Ridenour GA, Wong ES, Call MA, Climo MW. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in the intensive care unit: implications for intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:271–278.
- 27. Lucet JC, Grenet K, Armand-Lefevre L, et al. High prevalence of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission in elderly patients: implications for infection control strategies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:121–126.
- 28. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ* 2004;329(7465):533–538.
- 29. Troché G, Joly LM, Guibert M, Zazzo JF. Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:161–165.
- 30. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 2008;299:1149–1157.
- 31. Edmond MB, Ober JF, Bearman G. Active surveillance cultures are not required to control MRSA infections in the critical care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:461–463.
- 32. Jernigan JA, Titus MG, Gröschel DH, Getchell-White S, Farr BM. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Epidemiol* 1996;143:496–504.
- 33. Mangini E, Segal-Maurer S, Burns J, et al. Impact of contact and droplet precautions on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1261–1266.
- 34. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1412–1416.
- 35. Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1380–1385.
- 36. Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G, et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med* 2009;37:1858–1865.
- 37. Wendt C, Schinke S, Württemberger M, Oberdorfer K, Bock-Hensley O, von Baum H. Value of whole-body washing with chlorhexidine for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1036–1043.
- 38. Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, Kritchevsky S, Wong E, Climo M. Selective use of intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing and the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1155–1161.

III – Article n° 3

Christophe Camus,^{1,2} Véronique Seville,³ Annick Legras,⁴ Bernard Garo,⁵ Anne Renault,⁶ Pascal Le Corre,⁷ Pierre-Yves Donnio,⁹ Arnaud Gacouin,^{1,2} Dominique Perrotin,⁴ Yves Le Tulzo,^{1,2} Eric Bellissant,^{2,9} Mupirocin/chlorexidine to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: post-hoc analysis of a placebo-controlled, randomized trial using mupirocin/chlorhexidine and polymyxin/tobramycin for the prevention of acquired infections in intubated patients
Soumis à Infection.

L'effet de la décontamination par mupirocine nasale et chlorexidine cutanée sur les IAs à SARM n'a pas été spécifiquement étudié chez les patients intubés. Nous avons effectué une analyse post-hoc de l'article no. 1 destinée à évaluer l'impact du protocole associant la mupirocine et la chlorexidine sur l'acquisition des infections à SARM, ainsi que la colonisation.

L'étude initialement conduite était randomisée contre placebo en double aveugle selon un plan factoriel 2 x 2, et destinée à évaluer la réduction des IAs de toute cause chez les patients intubés pour une durée prévisible ≥ 48 heures. Les deux protocoles de décontamination utilisés étaient respectivement une solution contenant de la polymyxine E + tobramycine (1^{er} protocole) et la mupirocine nasale associée à une toilette cutanée à la chlorexidine à 4 % (2^{ème} protocole), chacun des traitements actifs ayant son ou ses placebos d'aspect identique le(s) rendant indistinguable(s) pour le personnel soignant en charge de les administrer. Les participants étaient des patients intubés dans trois services de réanimation d'hôpitaux universitaires. Cinq cent quinze patients ont reçu la polymyxine E/tobramycine active + un placebo de mupirocine/chlorexidine (groupe P/T ; n=130), la mupirocine/chlorexidine active + un placebo de polymyxine E/tobramycine (groupe M/C ; n=130), les traitements actifs des

deux protocoles (groupe P/T+M/C ; n=129) ou tous les placebos des deux protocoles (groupe placebos ; n=126) pendant la période d'intubation + 24 heures supplémentaires. Le critère de jugement principal était le taux d'incidence des IAs à SARM exprimé pour 1000 jours d'étude. Du fait d'une absence d'interaction significative entre les deux protocoles, l'analyse des statistiques a été réalisée « aux marges » c'est-à-dire en comparant d'une part, l'ensemble des patients ayant reçu la mupirocine/chlorhexidine active (groupe M/C plus groupe P/T+M/C ; n=259) à l'ensemble des patients ne l'ayant pas reçu (groupe P/T plus groupe placebos ; n=256) et d'autre part, tous les patients ayant reçu la polymyxine E/tobramycine active (groupe P/T plus groupe P/T+M/C; n=259) à tous ceux ne l'ayant pas reçu (groupe M/C plus groupe placebos; n=256).

L'incidence des infections à SARM était significativement plus basse avec l'utilisation de M/C (2,7% vs. 6,6% ; P=0,04) tout comme les taux d'incidence des infections à SARM (2‰ vs 4,9‰, P = 0,05) par rapport à son placebo. Nous avons aussi observé une augmentation des taux d'incidence des infections à SARM avec l'utilisation de la P/T par rapport à son placebo (5,1‰ vs 1,8‰, P = 0,03). L'acquisition d'une colonisation à SARM au niveau nasale et/ou périnéal a été diminuée de façon statistiquement non significative avec l'utilisation de M/C et on significativement influencée par P/T.

En conclusion, l'utilisation de la décontamination par mupirocine nasale associée à la chlorhexidine en toilette cutanée a permis de réduire significativement les IAs à SARM chez les patients intubés.

Mupirocin/chlorexidine to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: post-hoc analysis of a placebo-controlled, randomized trial using mupirocin/chlorhexidine and polymyxin/tobramycin for the prevention of acquired infections in intubated patients
Christophe Camus,^{1,2} Véronique Seville,³ Annick Legras,⁴ Bernard Garo,⁵ Anne Renault,⁶ Pascal Le Corre,⁷ Pierre-Yves Donnio,⁹ Arnaud Gacouin,^{1,2} Dominique Perrotin,⁴ Yves Le Tulzo,^{1,2} Eric Bellissant,^{2,9}

1 Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France (CC);

2 Centre d'Investigation Clinique CIC-P INSERM 0203, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France (CC, EB, YLT);

3 Laboratoire de Biostatistiques – EA 4275, Faculté de Pharmacie, Université de Nantes, Nantes, France (VS);

4 Service de Réanimation Médicale, Hôpital Bretonneau, CHU de Tours, Université François Rabelais, Tours, France (AL, DP);

5 Service de Maladies Infectieuses, Hôpital La Cavale Blanche, CHU de Brest, Brest, France (BG);

6 Service de Réanimation Médicale, Hôpital La Cavale Blanche, CHU de Brest, Brest, France (AR);

7 Pôle Pharmacie Hospitalière, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France (PLC);

8 Laboratoire de Bactériologie, Virologie et Hygiène Hospitalière, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France (P-YD);

9 Service de Pharmacologie, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France (EB);

Corresponding author: Christophe Camus; Service de Maladies Infectieuses et Réanimation
Médicale, Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 25033 Rennes cedex, Rennes,
France

Tel +33299284248

Fax +33299284164

Email: christophe.camus@chu-rennes.fr

Running title:

Decontamination regimens to prevent MRSA

SUMMARY

Purpose. The reduction in acquired infections (AI) due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with the mupirocin/chlorhexidine (M/C) decontamination regimen has not been well studied in intubated patients. We performed post-hoc analysis of a prior trial to assess the impact of M/C on MRSA AI and colonization.

Methods. We conducted a multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind study, primarily planned to reduce all-cause AI. The two regimens used (topical polymyxin and tobramycin [P/T], nasal mupirocin with chlorhexidine body wash [M/C], or corresponding placebos for each regimen) were administered according to a 2x2 factorial design.

Participants were intubated patients at ICUs of 3 French university hospitals. Included patients (n=515) received either active polymyxin/tobramycin (n=130), active mupirocin/chlorhexidine (n= 130), both active regimens (n= 129), or placebos only (n=126) for the period of intubation and an additional 24 hours.

The main outcome measure was the incidence rate of MRSA AI (per 1,000 study days). Due to the absence of statistically significant interaction between the two regimens, analysis was performed at the margins, by comparing all M/C [n=259] to all non-M/C patients [n=256], and all P/T [n=259] to all non P/T [n=256] patients.

Results. Incidence rates of MRSA AI were significantly lower with the use of mupirocin/chlorhexidine (2.0‰ versus 4.9‰, p=0.05). We also observed an increase in MRSA AI with the use of polymyxin/tobramycin (5.1‰ versus 1.8‰, p=0.03). Acquired MRSA colonization was unchanged with either regimen.

Conclusion. The use of mupirocin/chlorhexidine significantly reduced MRSA AI in intubated patients.

Keywords

Selective digestive decontamination, mupirocin, chlorhexidine, *Staphylococcus aureus*,
MRSA, ICU-acquired infection.

INTRODUCTION

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is the most prevalent nosocomial bacterium (1). In intensive care units (ICUs) of large university hospitals when routine screening is performed, 5-15% of patients are diagnosed with MRSA at admission (2) and another 10% will be likely to acquire MRSA during ICU stay (3). MRSA colonisation increases considerably the risk of subsequent MRSA infection (4, 5). The prevention of MRSA infections in the ICU remains a controversial issue. Eradication of MRSA carriage with the use of nasal mupirocin and/or chlorhexidine body wash has been proposed and is recommended in some European countries. The mupirocin/chlorhexidine regimen has been reported to reduce subsequent *S. aureus* infections in methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) carriers (6), but a similar effect on MRSA has not been supported by a randomized controlled trial.

Selective digestive decontamination (SDD), which primarily uses topical antibiotics (polymyxin plus tobramycin), with or without systemic antibiotics, has been widely employed to prevent acquired infections (AI) in intubated patients in the intensive care unit (ICU). SDD has been shown to reduce respiratory tract infections (7) and to improve survival (8, 9). In a multicentre, placebo-controlled, randomised, double-blind study performed according to a 2x2 factorial design, we have shown that a double decontamination regimen using SDD plus nasal mupirocin and chlorhexidine body wash substantially reduced all-cause ICU-AI whereas each regimen administered alone was ineffective (10). The objective of the present study was to examine whether mupirocin/chlorhexidine was effective in preventing MRSA AI. For that purpose, we performed a post-hoc analysis of the entire study population.

PATIENTS AND METHODS

Study design

The study was conducted at 3 multidisciplinary medical ICUs at 3 university-affiliated hospitals in France from April 1996 to June 1999. The protocol was approved by the regional committee on human investigation and has been reported elsewhere (10). Patients older than 18 yrs, intubated for <48 hrs, and likely to require intubation and mechanical ventilation for >48 hours were eligible. The main exclusion criteria were a high probability of death, brain death, palliative treatments, neutropenia, ongoing trial or prior decontamination therapy. Of the 4,444 patients who were recruited during the study period, 3,089 did not meet inclusion criteria (mostly no intubation or expected intubation <2 days), 655 had ≥ 1 defined exclusion criterion and 516 were randomized among whom 515 were analyzed.

Decontamination regimens

The polymyxin/ tobramycin regimen (P/T) did not use systemic antibiotics for the purpose of decontamination. Briefly, a solution containing polymyxin E (15 mg/ml and tobramycin (10 mg/ml) or a gelatin solution (placebo) was administered to the nostrils (1 ml x 2), the oropharynx (3 ml) and the stomach (5 ml) every six hours. The second regimen (mupirocin/chlorhexidine [M/C]) was nasal mupirocin 2% ointment (Bactroban®; GlaxoSmithKline, Marly-le-Roi, France) and chlorhexidine 4% soap (Hibiscrub®; Astra-Zeneca, Rueil-Malmaison, France) or petroleum jelly (placebo) and a non-antiseptic liquid soap mixed with the appropriated concentration of dye (cochineal red) and perfume (herbacol) to mimic the appearance of Hibiscrub® (placebo). Twice daily, the patients had their body washed using 15 ml of soap, then rinsed by nurses' aides. Thrice daily for five days, approximately 100 mg of nasal ointment were placed in both anterior nares. Following the initial course, additional 5-day courses of nasal ointment (up to two) were given in patients with nasal swabbing positive for MSSA or MRSA at follow-up. An independent nurse was in charge of nasal ointment treatment lots distribution since the results of colonization samples were not revealed to the clinicians during the study. Due to the 2x2 factorial design of the

study, the 515 analyzed patients were allocated to one of the four following treatments: active polymyxin/tobramycin plus placebo for mupirocin/chlorhexidine (N=130), placebo for polymyxin/tobramycin plus active mupirocin/chlorhexidine (N=130), both active treatments (N=129), or placebos only (N=126) (Table 1). Active treatments or placebos were given during the intubation period plus 24 hours.

Report of *S. aureus* infection and colonisation

All types of infections that were acquired between the randomization and the date of study termination plus 48 hours, as defined by the Centers for Disease Control and Prevention (11), were recorded. Infections were characterized by site and identified a maximum of three microorganisms. Only the infections involving *S. aureus* were considered for the purpose of the present study. *S. aureus* screening for colonisation was performed by separate nasal and groin area swabbing on admission into the ICU, every week, then every two weeks from day 28, and then at the end of study or upon discharge from the ICU. Acquired MRSA or MSSA colonisation was defined at the time of the first colonisation sample (nose, groin) which was found positive for MRSA or MSSA among patients who were non-carriers at admission. Staphylococci were identified using standard methods (i.e., catalase, coagulase, and latex agglutination; Pastorex; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, France). The antibiotic susceptibility of *S. aureus* isolates was determined using the diffusion method only, with disks containing antibiotics (Bio-Rad) on Mueller-Hinton agar (Oxoid). Susceptibility or resistance to methicillin was determined according to the recommendations of the French Society of Microbiology (12).

S. aureus colonisation strains were tested for mupirocin resistance using 5- μ g-disks (Diagnostics Pasteur, France) and E test assays (AB Nordisk, Solna, Sweden) (13). Strains showing a zone diameter ≥ 14 mm around 5- μ g-disks were considered mupirocin susceptible.

Strains presenting diameters ≤ 13 mm were considered to be mupirocin resistant (either low-level or high-level resistance). High-level resistance was defined as MIC ≥ 512 $\mu\text{g/ml}$ (E-test).

Other prevention measures

Standard precautions were applied, in accordance with the French recommendations for the surveillance and prevention of nosocomial infections (available at http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/100_recommandations.pdf). Care bundles for the maintenance of arterial and central venous catheters, peripheral venous catheters, urinary catheters, the prevention of surgical site infection and the management of patients under mechanical ventilation were applied according to the institutional guidelines.

Endpoints

The main endpoint of the present study was the incidence rate of MRSA AI, expressed per 1000 study days. Infection rates, expressed as the proportion of patients who acquire MRSA infection, were also reported. Rates of MSSA and overall *S. aureus* AI were examined as well. MRSA and MSSA acquired colonization was assessed as a secondary endpoint. The decolonization rate was calculated as the proportion of MRSA or MSSA carriers (either at admission to the ICU or during hospitalization in the ICU) who had subsequent screening tests with negative results. This represents the analysis of data which had been collected prospectively at the time of the trial but not analyzed in the initial report (10)

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS statistical software version 9.3. Incidence rates were tested using a Poisson regression model or a zero-inflated Poisson model, as appropriate. A zero-inflated Poisson regression model was used when the data showed a higher incidence of zero counts than would be expected if the data were Poisson distributed (14). Proportions were compared using a logistic regression model. We first used a complete regression model, which simultaneously tested the effect of each active regimen and interaction. Because the

interaction was not statistically significant ($P\text{-value} \geq 0.30$ for all comparisons), we finally performed analysis “at the margins”, rather than “inside the table”. The former analysis is appropriate to factorial trials when the 2 treatments are considered to act independently (15). Based on a prior surveillance period, the sample size (125 patients per group) had been initially powered to detect a 50% reduction of the number of AI per patient ($\alpha=5\%$; $\beta=10\%$) under the assumption of no statistically significant interaction. In the final model, we compared the 259 patients who received active mupirocin/chlorhexidine (all M/C) to the 256 patients who received the corresponding placebo (all non M/C) (Table 1). The comparison between the patients who received active polymyxin/tobramycin (all P/T, $n=259$) and those who did not (all non P/T, $n=256$) were also shown but did not represent the main objective of the study. A $P\text{-value} \leq 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

S. aureus infections (Table 2)

With the use of M/C compared to the corresponding placebo, there was a statistically significant reduction in MRSA infection rates (2.7% and 6.6%, $P=0.04$) and incidence rates of MRSA AI (2.0‰ and 4.9‰, $P=0.05$). There was neither statistically significant reduction in MSSA infection rates (1.5% and 3.5%) nor in incidence rates of MSSA AI (1.5‰ and 2.3‰, respectively). Overall *S. aureus* AI were significantly reduced (infection rates : 4.2% compared to 9.8%, $P=0.02$; incidence rates of *S. aureus* AI 3.5‰ compared to 7.2‰, $P=0.05$). With the use of P/T compared to the corresponding placebo, there was an increase in the incidence rate of MRSA AI (5.1‰ compared to 1.8‰, $P=0.03$) and in MRSA infection rates (6.6% compared to 2.7%, $P=0.05$).

Site of *S aureus* acquired infections

Sites of origin of the 45 *S aureus* AI are shown in Table 3. Twenty-nine AI were due to MRSA and 16 to MSSA. The most frequent site was pneumonia, which was ventilatory-acquired in all cases (MRSA n=9; MSSA n=9). There was a non significant trend for a reduction in MRSA AI at any sites with the use of M/C, except for catheter-related urinary tract infection. Due to the small numbers of infections, the declines in the rates of MSSA pneumonia with the use of M/C as compared to the corresponding placebos were not tested.

***S. aureus* colonisation (Table 4)**

Samples for colonisation were not obtained for 6 of the 515 study patients. At the time of randomization, 121 patients (22.8%) were found to be colonized with MSSA (nose n=72; groin n=22, nose and groin n=27) and 54 (10.6%) with MRSA (nose n=20; groin n=34; nose and groin n=10). There were no statistically significant changes in the rates of acquired colonisation with MRSA or MSSA with either M/C or P/T treatment compared to the corresponding placebo. *S aureus* colonisation was not present prior to or at the time of diagnosis in 16 of the 45 *S aureus* AIs (35.6 %; 5 of 16 MSSA and 11 of 29 MRSA AI, respectively). The decolonization rate for MRSA was significantly higher with the use of M/C (68.0%) than without M/C (40.0%, $P=0.04$), but not with the use of P/T versus no P/T (58.6% versus 46.2 % without P/T, $P=0.36$; P -value for the interaction =0.50). The decolonization rate for MSSA was higher in the M/C (87 %, $P=0.004$) and P/T+M/C (93.3 %, $P=0.003$) groups as compared with neither regimens (48.1 %).

Mupirocin resistance

At randomization, 14 of the 509 screened patients (2.8%) were colonized with mupirocin-resistant *S. aureus*, with no difference among the four groups ($p=0.83$). From week 1, 15 of the 495 patients (3%) who were initially non-carriers were diagnosed with mupirocin-resistant *S. aureus* colonization (P/T group: 2; M/C group: 8; P/T+M/C group:1; all placebos group: 4). Mupirocin sensitivity was tested on 203 MRSA and 218 MSSA colonization isolates and 18

clinical MRSA isolates responsible for AI. The mupirocin resistance rate was 20.2 % for MRSA and 1.8 % for MSSA colonization samples ($P<0.001$) and 0% for MRSA clinical isolates. Among the 29 patients colonized with mupirocin-resistant *S. aureus*, 27 did not acquire *S. aureus* infection. Two patients colonized with mupirocin-resistant MSSA had MSSA AI (mupirocin sensitivity not tested on clinical isolates). High-level mupirocin resistance was not detected.

DISCUSSION

The main result of the present study was that the use of nasal mupirocin combined with chlorhexidine body wash in patients requiring intubation for >48 hours was able to reduce MRSA ICU-acquired infections. Because this is a post-hoc analysis of a previously published trial, the sample size was not calculated to assess specifically MRSA AI resulting in inadequate power to detect a statistically significant interaction. By calculating the incidence rate ratio (IRR) between groups, the effect of M/C on the incidence rate of MRSA AIs was similar when comparing the M/C group to the all-placebos group (IRR=0.39) and the M/C+P/T group to the P/T group (IRR=0.44), and the effect of P/T was similar when comparing the P/T group to the all-placebos group (IRR=2.71) and the P/T+M/C group to the M/C (IRR=3.03) group. Therefore, the hypothesis of independence between the two regimens was very likely, meaning that the analysis “at the margins” (all M/C versus all non M/C) was appropriate. Regarding MSSA AI, the notably higher incidence rate in the all placebos group (Table 4) did not suggest antagonism between regimens and treatment independence could also be assumed.

Although a decline in MRSA incidence rates (16) and in MRSA acquisition (17) have been reported in some European countries, great variations persist between countries and between types of hospital care, and MRSA is still considered a public health priority (18). The

methicillin resistance rate (proportion of MRSA among all *S aureus* isolates) is greater than 25% in more than one-fourth of countries (available at <http://www.ecdc.europa.eu/en/eaad/documents/eaad-2011-summary-antimicrobial-resistance-data.pdf>) in the EU. This indicator is commonly used for the surveillance of MRSA because it correlates with MRSA incidence rates (19). In France in 2010, the MRSA incidence rate in the ICU was approximately threefold higher (1.14 per 1,000 patient-days) than the overall incidence rate (0.40) (20). *S aureus* was involved in 12.2 % of AI (total AI incidence 13.2%) and the methicillin resistance rate was 35.0% (versus 48.7 % in 2004) (available at http://www.cclinparisnord.org/REACAT/REA2010/Rapport_REA2010.pdf). In the STAR*ICU trial, 6.2 to 24.3 % of patients, depending on centers, had surveillance cultures positive for MRSA within 2 days of ICU admission. On average, the incidence of MRSA colonization/infection was 13.9 per 1000 patient-days at risk (range 3.8 – 49.0), highlighting a high variability between periods and ICUs in the USA (Supplementary Appendix, (21)). Moreover, intubated patients have an approximately eightfold higher the risk for MRSA acquisition (22) or infection (23) than those who are not intubated in the ICU.

There were high rates of MRSA colonisation at admission and during the ICU stay as opposed to relatively low infection rates in our study. Because the majority of *S aureus* infections was associated with colonization, effective decolonization of MRSA colonized patients was a likely explanation to the reduction in MRSA AI. The absence of molecular typing of MRSA isolates is a limitation of the study and we could not be sure that colonization and clinical isolates were identical in all cases of infection. We previously reported that the clonal nature of epidemic MRSA stains recovered during a 9-year period at our institution could not be easily distinguished by pulsed-field gel electrophoresis (24, 25).

Decontamination with various topical agents has been attempted to prevent MRSA AI. The aim is to reduce both cross-transmission and the risk of subsequent infection among MRSA

carriers. Nasal mupirocin decontamination alone may not be effective because of the persistence of MRSA carriage at other anatomic sites (26). Skin decontamination with chlorhexidine body washing has been reported to significantly reduce the MRSA acquisition, but not infection, in ICUs (27). Ridenour et al. reported a reduction in the incidence of acquired MRSA colonisation and infection with the combined use of intranasal mupirocin with chlorhexidine body wash (28). Unlike the typical MRSA decolonisation strategies targeting only MRSA carriers, all patients immediately received nasal ointment (active mupirocin or placebo) in our study and the results of *S aureus* colonization samples were concealed to the clinicians. The absence of delay for decolonization of MRSA carriers could reduce the risk of cross-transmission. Moreover, twice-daily body washing with chlorhexidine may also notably reduce MRSA loads at extra-nasal sites (29). Taken altogether, these two factors could explain the level of prophylaxis achieved.

Although the study was performed more than one decade ago, due to the double-blind, placebo controlled design, we believe the conclusion is still relevant to current practice in ICUs where the MRSA prevalence rate remains substantial. The administration of mupirocin/chlorhexidine to patients intubated for an expected duration >48 hours targeted the patients at highest risk for MRSA AI. These patients represented 37% of the 4444 patients admitted to the three ICUs during the study period. This protocol could be more selective than universal decolonization applied to all ICU patients, which has been shown to reduce rates of MRSA clinical isolates significantly and MRSA bloodstream infections nonsignificantly (30). Moreover, the combination of M/C with the P/T regimen achieved a substantial reduction in all-cause infections (10).

Our study also showed that the use of P/T was associated with a statistically significant increase in MRSA infections rates. Earlier studies reported an increase in MRSA isolates with the use of SDD (31-33), although the exact rates of MRSA AI were not calculated and

statistical significance not assessed. Due to the introduction of community-acquired MRSA (mostly susceptible to tobramycin) in the hospital setting and changing epidemiology in hospital-acquired MRSA, the impact of P/T on MRSA infections rates deserves reassessment. MRSA acquired colonisation remained essentially unchanged with the use of P/T. The M/C regimen was effective in decolonizing MSSA. No definite conclusion on MSSA AI could be drawn due to insufficient number of infections.

The mupirocin-resistant *S. aureus* prevalence rate on admission was considered to be moderate, similar to the acquisition rate in ICU. With the routine or widespread use of nasal mupirocin to control endemic *S. aureus* infection and transmission rates among general inpatient populations, the emergence of mupirocin resistance has been commonly observed, ((34, 35) although it is not a universal trend (36, 37). Resistance rates have varied from 7% to 65% (38, 39). The combined use of chlorhexidine with mupirocin might have limited the emergence of mupirocin resistance in our study. Genotypic chlorhexidine resistance, which may explain the failure of decolonisation with M/C treatment in low-level mupirocin resistant MRSA strains (40) was not tested.

In conclusion, the combined use of nasal mupirocin and chlorhexidine body wash significantly reduced the rates of MRSA AI in intubated patients. Surveillance of mupirocin resistance is mandatory with the use of mupirocin..

ACKNOWLEDGMENTS

Financial support

This study was conducted with financial support from the French Ministry of Health (Clinical Research Hospital Program, PHRC 94, Direction des Hôpitaux, Paris, France) and from a

grant from GlaxoSmithKline, which enabled the realization of the microbiological study on colonisation samples.

Potential conflict of interests

All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Presented in part: 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; San Francisco, CA; October 6-9, 2005 (Abstract 600).

REFERENCES

1. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;368:874-85.
2. Lucet JC, Regnier B. Screening and decolonization: does methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* hold lessons for methicillin-resistant *S. aureus*? *Clin Infect Dis* 2010;51:585-90.
3. Warren DK, Yokoe DS, Climo MW, Herwaldt LA, Noskin GA, Zuccotti G, et al. Preventing catheter-associated bloodstream infections: a survey of policies for insertion and care of central venous catheters from hospitals in the prevention epicenter program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:8-13.
4. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004;39:776-82.
5. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 2008;121:310-5.
6. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9-17.
7. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000022.
8. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of

- resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011-6.
9. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
 10. Camus C, Bellissant E, Sebille V, Perrotin D, Garo B, Legras A, et al. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens. *Crit Care Med* 2005;33:307-14.
 11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
 12. Courvalin P. Interpretive reading of in vitro antibiotic susceptibility tests (the antibiogramme). *Clin Microbiol Infect* 1996;2 Suppl 1:S26-S34.
 13. Finlay JE, Miller LA, Poupard JA. Interpretive criteria for testing susceptibility of staphylococci to mupirocin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1137-9.
 14. Hall DB. Zero-inflated Poisson and binomial regression with random effects: a case study. *Biometrics* 2000;56:1030-9.
 15. McAlister FA, Straus SE, Sackett DL, Altman DG. Analysis and reporting of factorial trials: a systematic review. *JAMA* 2003;289:2545-53.
 16. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, et al. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 2010;170:552-9.
 17. Edgeworth JD. Has decolonization played a central role in the decline in UK methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission? A focus on evidence from intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 2:ii41-7.

18. Johnson AP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 4:iv43-iv8.
19. Lepelletier D, Richet H. Surveillance and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:677-82.
20. Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, Marty N, Dumartin C, Bertrand X, et al. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:954-9.
21. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, Murray P, Kopetskie H, Zimmer L, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med* 2011;364:1407-18.
22. Matsushima A, Tasaki O, Tomono K, Ogura H, Kuwagata Y, Sugimoto H, et al. Pre-emptive contact precautions for intubated patients reduced healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2011;78:97-101.
23. Yamakawa K, Tasaki O, Fukuyama M, Kitayama J, Matsuda H, Nakamori Y, et al. Assessment of risk factors related to healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection at patient admission to an intensive care unit in Japan. *BMC Infect Dis* 2011;11:303.
24. Donnio PY, Louvet L, Preney L, Nicolas D, Avril JL, Desbordes L. Nine-year surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital suggests instability of *mecA* DNA region in an epidemic strain. *J Clin Microbiol* 2002;40:1048-52.
25. Donnio PY, Preney L, Gautier-Lerestif AL, Avril JL, Lafforgue N. Changes in staphylococcal cassette chromosome type and antibiotic resistance profile in

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from a French hospital over an 11 year period. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:808-13.
26. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1412-6.
 27. Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G, Fraser VJ, Warren DK, Perl TM, et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med* 2009;37:1858-65.
 28. Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, Kritchevsky S, Wong E, Climo M. Selective use of intranasal mupirocin and chlorhexidine bathing and the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1155-61.
 29. Wendt C, Schinke S, Wurttemberger M, Oberdorfer K, Bock-Hensley O, von Baum H. Value of whole-body washing with chlorhexidine for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1036-43.
 30. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, et al. Targeted versus Universal Decolonization to Prevent ICU Infection. *N Engl J Med* 2013.
 31. Kaufhold A, Behrendt W, Krauss T, van Saene H. Selective decontamination of the digestive tract and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1992;339:1411-2.

32. Nau R, Ruchel R, Mergerian H, Wegener U, Winkelmann T, Prange HW. Emergence of antibiotic-resistant bacteria during selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:881-3.
33. Saunders GL, Hammond JM, Potgieter PD, Plumb HA, Forder AA. Microbiological surveillance during selective decontamination of the digestive tract (SDD). *J Antimicrob Chemother* 1994;34:529-44.
34. Vasquez JE, Walker ES, Franzus BW, Overbay BK, Reagan DR, Sarubbi FA. The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans' Affairs hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:459-64.
35. Perez-Roth E, Lopez-Aguilar C, Alcoba-Florez J, Mendez-Alvarez S. High-level mupirocin resistance within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic lineages. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3207-11.
36. Raz R, Miron D, Colodner R, Staler Z, Samara Z, Keness Y. A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. *Arch Intern Med* 1996;156:1109-12.
37. Hudson IR. The efficacy of intranasal mupirocin in the prevention of staphylococcal infections: a review of recent experience. *J Hosp Infect* 1994;27:81-98.
38. Fawley WN, Parnell P, Hall J, Wilcox MH. Surveillance for mupirocin resistance following introduction of routine peri-operative prophylaxis with nasal mupirocin. *J Hosp Infect* 2006;62:327-32.
39. Vivoni AM, Santos KR, de-Oliveira MP, Giambiagi-deMarval M, Ferreira AL, Riley LW, et al. Mupirocin for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: lessons from a decade of use at a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:662-7.

40. Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P, Renzi G, Schrenzel J, Vernaz N, et al. Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after decolonization therapy: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2011;52:1422-30.

Table 1. Outline of the factorial design.

Mupirocin/chlorhexidine regimen			
			Margin
Polymyxin/tobramycin regimen	Yes	No	
	Mupirocin/chlorhexidine.	Placebo for mupirocin/ chlorhexidine.	All P/T (M/C+P/T and 0+P/T) N=259
	Polymyxin/tobramycin (M/C+P/T) ; N = 129	Polymyxin/tobramycin (0+P/T) ; N=130	
	Yes	No	
	Mupirocin/chlorhexidine.	Placebo for mupirocin/ chlorhexidine.	All non-P/T (M/C+0 and 0+0) N=256
	No		
	placebo for polymyxin/ tobramycin (M/C+0); N=130	placebo for polymyxin/ tobramycin (0+0) ; N= 126	
Margin	All M/C (M/C+P/T and M/C+0) N=259	All non-M/C (P/T+0 and 0+0) N=256	

Table 2. Incidence of *S aureus* acquired infections.

Variables	Mupirocin/ chlorhexidine	Polymyxin/ tobramycin	Neither regimens	Both regimens	Interaction	Mupirocin/chlorhexidine		Polymyxin/tobramycin		
					P-value	Yes	No	P-value	Yes	No
	N=130	N=130	N=126	N=129		N=259	N=256		N=259	N=256
MRSA acquired infection										
No. of patients (%)	2 (1.5)	12 (9.2)	5 (4.0)	5 (3.9)	0.96	7 (2.7)	17 (6.6)	0.04	17 (6.6)	7 (2.7)
Incidence rate (‰)*	2/1991 (1.0)	16/2315 (6.9)	5/1961 (2.5)	6/1972 (3.0)	0.87	8/3963 (2.0)	21/4276 (4.9)	0.05	22/4287 (5.1)	7/3952 (1.8)
MSSA acquired infection										
No. of patients (%)	2 (1.5)	2 (1.5)	7 (5.6)	2 (1.6)	0.30	4/259 (1.5)	9/256 (3.5)	0.16	4/259 (1.5)	9/256 (3.5)
Incidence rate (‰)*	4/1991 (2.0)	2/2315 (0.9)	8/1961 (4.1)	2/1972 (1.0)	0.68	6/3963 (1.5)	10/4276 (2.3)	0.76	4/4287 (0.9)	12/3952 (3.0)
Overall <i>S aureus</i> acquired infection										
No. of patients (%)	4 (3.1)	14 (10.8)	11 (8.7)	7 (5.4)	0.64	11 (4.2)	25 (9.8)	0.02	21 (8.1)	15 (5.9)
Incidence rate (‰)*	6/1991 (3.0)	18/2315 (7.8)	13/1961 (6.6)	8/1972 (4.1)	0.89	14/3963 (3.5)	31/4276 (7.2)	0.05	26/4287 (6.1)	19/3952 (4.8)

Note : * Incidence rates are expressed per 1,000 study days. The numbers of study days in the randomization groups were 1991 (mupirocin/chlorhexidine), 2315 (polymyxin/tobramycin), 1961 (neither regimens) and 1972 (both regimens).

23

Table 3. Sites of *S aureus* acquired infections.

Variables	All groups	Mupirocin/ chlorhexidine	Polymyxin/ tobramycin	Neither regimens	Both regimens	Mupirocin/chlorhexidine		Polymyxine/tobramycin	
						Yes	No	Yes	No
MRSA acquired infection – no.									
Pneumonia	9	1	5	2	1	2	7	6	3
Urinary tract infection	6	1	3	0	2	3	3	5	1
Bloodstream	5	0	3	1	1	1	4	4	1
Other	9	0	5	2	2	2	7	7	2
Catheter site	3	0	1	1	1	1	2	2	1
ENT	3	0	3	0	0	0	3	3	0
Hepatodigestive	2	0	1	0	1	1	1	2	0
Skin	1	0	0	1	0	0	1	0	1
Total	29	2	16	5	6	8	21	22	7
Infection with colonization	18	1	12	2	3	4	14	15	3
Infection without colonization	11	1	4	3	3	4	7	7	4
MSSA acquired infection – no.									
Pneumonia	9	2	1	6	0	2	7	1	8
Bloodstream	2	1	0	0	1	1	1	0	2
Other	5	1	1	2	1	2	3	2	3
Catheter site	3	1	0	1	1	2	1	1	2
ENT	2	0	1	1	0	0	2	1	1
Total	16	4	2	8	2	6	10	4	12
Infection with colonization	11	4	1	5	1	5	6	2	9
Infection without colonization	5	0	1	3	1	1	4	2	3

Note : MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ENT : ear/nose/throat; MSSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

24

Table 4. Acquisition of *S aureus* colonization in the intensive care unit.

Variables	Mupirocin/ chlorhexidine	Polymyxin/ tobramycin	Neither regimens	Both regimens	Interaction	Mupirocin/chlorhexidine		Polymyxin/tobramycin			
	N=130	N=130	N=126	N=129	P-value	Yes N=259	No N=256	P-value	Yes N=259	No N=256	P-value
MRSA acquired colonization											
No. of patients / no. not colonized at admission (%)	8/115 (6.9)	17/116 (14.7)	12/111 (10.8)	10/113 (8.8)	0.89	18/228 (7.9)	29/227 (12.8)	0.15	27/229 (11.8)	20/226 (8.8)	0.32
Incidence rate (‰)*	8/1546 (5.2)	17/1680 (10.1)	12/1539 (7.8)	10/1545 (6.5)	0.95	18/3091 (5.8)	29/3219 (9.0)	0.09	27/3225 (8.4)	20/3085 (6.5)	0.40
MSSA acquired colonization											
No. of patients / no. not colonized at admission (%)*	2/94 (2.1)	5/104 (4.8)	4/91 (4.4)	2/99 (2.0)	0.90	4/193 (2.1)	9/195 (5.1)	0.18	7/203 (3.4)	6/185 (3.2)	0.93
Incidence rate (‰)	2/1395 (1.4)	5/1648 (3.0)	4/1230 (3.3)	2/1342 (1.5)	0.93	4/2737 (1.5)	9/2878 (3.1)	0.19	7/2990 (2.3)	6/2625 (2.3)	0.95
Rate of MRSA decolonization – no. (%)	8/12 (66.7)	8/16 (50)	4/14 (28.6)	9/13 (69.2)	0.50	17/25 (68)	12/30 (40)	0.04	17/29 (58.6)	12/26 (46.2)	0.36
Rate of MSSA decolonization – no. (%)	20/23 (87.0)	16/20 (80)	13/27 (48.1)	14/15 (93.3)	0.04						

Note : Incidence rates in each group are expressed per 1,000 patient-days at risk. They are calculated as the numbers of patients who acquired colonization divided by the total number of patient-days at risk in each group.

IV – Article n° 4

Christophe Camus,^{1,2} MD; Sylvain Salomon,¹ MD; Claire Bouchigny,² MSc; Arnaud Gacouin,¹ MD; Sylvain Lavoué,¹ MD; Pierre-Yves Donnio,³ PharmD, PhD; Loic Javaudin,⁴ PharmD; Jean-Marc Chapplain,³ MD; Fabrice Uhel,¹ MD; Yves Le Tulzo,^{1,2} MD, PhD; Eric Bellissant,^{2,5} MD, PhD. Short-term decline in all-cause acquired infections with the routine use of a decontamination regimen combining topical polymyxin, tobramycin and amphotericin B with mupirocin and chlorhexidine in the ICU: a single-center experience. Accepted dans Critical Care Medicine.

Dans la 1^{ère} étude, multicentrique, randomisée contre placebo en double aveugle, réalisée selon un plan factoriel 2 x 2, nous avons montré que les IAs chez les patients intubés étaient diminuées par l'association de deux protocoles de décontamination : l'administration topique de polymyxine E + tobramycine et la mupirocine nasale + la toilette cutanée à la chlorexidine. Comme la très grande majorité des IAs surviennent chez les patients intubés, nous avons réévalué l'impact de ce protocole utilisé en routine, dans un but de contrôle des IAs de toute cause pour l'ensemble des patients admis dans un service de réanimation.

Il s'agit d'une étude rétrospective de type avant/après, comparant les IAs chez des patients admis en réanimation au cours de deux périodes d'un an : la dernière année avant l'institution du protocole (groupe A, n=929 patients) et la première année suivant l'application systématique de ce protocole (groupe B, n=1022 patients). Les IAs ont cependant été recueillies prospectivement.

Le service de réanimation de recrutement essentiellement médical comporte 21 lits aigus. Environ 15 % des admissions correspondent à des patients chirurgicaux, et la majorité d'entre eux sont des transplantés hépatiques. Tous les patients admis dans le service de réanimation ont été inclus dans l'étude. Chez les patients intubés avec une probabilité d'intubation de 24

heures ou plus, l'intervention consistait à administrer une solution contenant de la polymyxine E + tobramycine + amphotéricine B dans l'oropharynx et dans la sonde gastrique 4 fois par jour + une cure de mupirocine nasale pendant 5 jours et la toilette cutanée à la chlorhexidine à 4% matin et soir. Les autres patients recevaient des soins standards. Le critère principal de jugement a porté sur les taux d'infection et les taux d'incidence des IAs de toutes causes dans les deux groupes, et en critère secondaire sur les IAs dues à des organismes résistants aux antibiotiques. Comme il ne s'agissait pas d'une étude randomisée, les taux d'infection ont été comparés avec un ajustement sur les différences à l'admission entre les deux groupes. Le taux d'infection était plus bas dans le groupe B, par comparaison avec le groupe A (5,3 % vs 11,0 % ; $P < 0,001$) tout comme les taux d'incidence des infections totales (9,4‰ vs 23,6‰ patient-jours, $P < 0,001$) les pneumonies liées à l'intubation (5,1‰ vs 17,1‰ jours d'intubation, $P < 0,001$) et les infections hématogènes sur cathéter (1,0‰ vs 3,5‰ jours de cathétérisme veineux, $P = 0,03$). Il y avait également moins d'IAs dues : (1) à des entérobactéries résistantes à la ceftazidime (0,8‰ vs 3,6 ‰, $P < 0,001$) ; (2) à des entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine (0,8‰ vs 2,5‰, $P = 0,01$) ; (3) à *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ciprofloxacine (0,5‰ vs 1,6‰, $P = 0,05$) ; (4) à des BGNAs résistants à la polymyxine E (0,7‰ vs 1,9 ‰, $P = 0,04$). La multirésistance pour les BGNAs était définie par la résistance à au moins deux familles d'antibiotiques parmi les suivantes : céphalosporines de 3^{ème} génération ; imipénème ; les trois aminoglycosides ; ciprofloxacine. Moins de patients ont acquis des infections dues à des BGN multirésistants ($P = 0,008$). Chez les patients intubés, l'utilisation en routine d'un protocole de décontamination associant la DDS par polymyxine E/tobramycine/amphotéricine B topique et la décontamination par mupirocine/chlorhexidine a été associée à une réduction des IAs de toute cause et infections dues à des BGN résistants.

Short-term decline in all-cause acquired infections with the routine use of a decontamination regimen combining topical polymyxin, tobramycin and amphotericin B with mupirocin and chlorhexidine in the ICU: a single-center experience

Authors

Christophe Camus,^{1,2} MD; Sylvain Salomon,¹ MD; Claire Bouchigny,² MSc; Arnaud Gacouin,¹ MD; Sylvain Lavoué,¹ MD; Pierre-Yves Donnio,³ PharmD, PhD; Loic Javaudin,⁴ PharmD; Jean-Marc Chapplain,³ MD; Fabrice Uhel,¹ MD; Yves Le Tulzo,^{1,2} MD, PhD; Eric Bellissant,^{2,5} MD, PhD.

Institutions

1 Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France

2 Centre d'Investigation Clinique CIC-P INSERM 0203, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France

3 Laboratoire de Bactériologie, virologie et hygiène hospitalière, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France

4 Pôle Pharmacie Hospitalière, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Rennes, France

5 Service de Pharmacologie, Hôpital de Pontchaillou, CHU de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France

Corresponding author

Christophe Camus; Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, Hôpital de Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex, France

Tel +33299284248; Fax +33299284164; email: christophe.camus@chu-rennes.fr

All the authors state that they have no financial interest to disclose.

Keywords

Selective digestive decontamination; mupirocin; chlorhexidine; ICU-acquired infections; ventilator-associated pneumonia; intubated patients

ABSTRACT

Objective: In a multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind trial, we showed that acquired infections (AIs) in intubated patients were reduced by the combination of topical polymyxin plus tobramycin and nasal mupirocin plus chlorhexidine body wash. Because intubated patients are particularly at risk for AIs, we reassessed the impact of this protocol as a routine procedure to control AIs in the intensive care unit (ICU).

Design: Non-randomized study comparing AIs in ICU patients during two one-year periods: the last year before (group A, N=925) and the first year after the implementation of the protocol (group B, N=1022). AIs were prospectively recorded.

Setting: Polyvalent medical ICU at a university-affiliated hospital.

Patients: All patients admitted to the ICU.

Intervention: Administration of polymyxin/tobramycin/amphotericin B in the oropharynx and the gastric tube plus a mupirocin/chlorhexidine regimen in intubated patients and standard care in the other patients.

Measurements and main results: The comparison of AIs rates between groups was adjusted for differences at baseline. Infection rates were lower in group B compared to group A (5.3% vs. 11.0%; $P<0.001$), as were the incidence rates of total AIs (9.4 vs. 23.6 per 1,000 patient-days, $P<0.001$), intubation-related pneumonia (5.1 vs. 17.1 per 1,000 ventilator-days, $P<0.001$) and catheter-related bloodstream infections (1.0 vs. 3.5 per 1,000 catheter-days, $P=0.03$). There were fewer AIs caused by ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae (0.8‰ vs. 3.6‰, $P<0.001$), ciprofloxacin-resistant Enterobacteriaceae (0.8‰ vs. 2.5‰, $P=0.02$), ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (0.5‰ vs. 1.6‰, $P=0.05$) and colistin-resistant Gram-negative bacilli (0.7‰ vs. 1.9‰, $P=0.04$). Fewer patients acquired AIs due to multi-drug resistant aerobic Gram-negative bacilli ($P=0.008$).

Conclusion: In intubated patients, the use of topical polymyxin/tobramycin/amphotericin B plus mupirocin/chlorhexidine was associated with the reduction of all-cause ICU-AIs. Long-term emergence of multi-drug-resistant organisms deserves further investigation.

INTRODUCTION

Selective digestive decontamination (SDD) using typical oropharyngeal and gastric polymyxin E, tobramycin and amphotericin B plus intravenous cefotaxime for four days has been shown to substantially reduce acquired respiratory tract infections in intubated patients (1, 2). SDD also prevents bloodstream infections (BSIs), particularly those due to aerobic Gram-negative bacilli (AGNB) (3), and urinary tract infections (3, 4). Moreover, prevention using SDD or selective oropharyngeal decontamination (SOD) without cefotaxime has been associated with a reduction in mortality in the intensive care unit (ICU) (5). The use of SDD/SOD is controversial in places where methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or vancomycin-resistant enterococci (VRE) are endemic (6), and some authorities have claimed that systematic administration of cefotaxime of SDD could promote resistant AGNB (7, 8).

In a multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind study performed according to a 2x2 factorial design, we have shown that acquired infections (AIs) were substantially reduced with the combination of two regimens (oropharyngeal and gastric polymyxin/tobramycin, no amphotericin B, no cefotaxime and nasal mupirocin plus chlorhexidine body wash), whereas each regimen administered alone was ineffective (9). One decade later, the aim of the present study was to assess whether the routine use of this combination was still effective for preventing all-cause AIs, with special attention to those caused by resistant organisms.

METHODS

Prevention of acquired infections in our ICU

From 2000 to 2007, no decontamination was used. Hygiene measures and standard and isolation precautions were applied in accordance with the French recommendations (available

at <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/014000029/0000.pdf> and http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/recommandations_isolement_septique.pdf).

Procedures for the maintenance of indwelling catheters and the management of intubated patients were applied according to institutional care bundles. Hand rubbing with hydroalcoholic solutions was implemented as part of routine precautions. Chlorhexidine was used for skin disinfection.

Surveillance of acquired infections

Surveillance for AIs was performed as previously reported (9, 10). The definitions used were those of the Centers for Disease Control and Prevention (11) modified with the new definitions of the French National Technical Committee for Nosocomial Infection (available at http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_complet.pdf). Pneumonia was diagnosed on a clinical and radiologic basis (12) and was further subclassified as “definite” if it was confirmed by a positive quantitative culture of a bronchoalveolar lavage $\geq 10^4$ cfu/mL or a positive quantitative culture of an endotracheal aspiration $\geq 10^6$ cfu/mL (13); or as “possible” when strict microbiological criteria were not met. Pneumonia diagnosed during intubation was termed “intubation-related” unless it was incubating before intubation or there was evidence for septic pulmonary emboli. Catheter-related urinary tract infections were considered if they were symptomatic (mostly fever $\geq 38^\circ\text{C}$ and no other cause) or required antimicrobial therapy. Systematic screening for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing AGNB was only applied from 2007. Systematic MRSA screening on admission was abandoned in 2005, as we found that this procedure had no obvious impact on the rates of acquired MRSA colonization or infection (14).

Study design

Our ICU is a 21-bed, mostly medical, in a university-affiliated hospital. Approximately 15% of admissions are surgical patients and most of them are liver transplant recipients. The use of

our combined protocol as a routine adjunctive measure for the prevention of AIs in our ICU started on 16 June 2007. The study was approved by the Institutional Ethics Committee as a routine care assessment retrospective study, although AIs were prospectively recorded. The main characteristics of the ICU stay were extracted from the ICU patient database. We compared the ICU acquisition of infections between two groups of patients during a limited period of time to minimize the role of epidemiological change over time in our hospital. The control group consisted of all patients discharged from the ICU from June 2006 to June 2007 (group A), and the treatment group consisted of all patients admitted during a one-year period beginning 16 June 2007 (group B). Prior surveillance assessment yielded an overall infection rate of 11% (26% in patients intubated > 48 hours; 3% in those intubated \leq 48 hours or who were not intubated), and demonstrated that 35% of patients were intubated > 48 hours. Assuming a 50% reduction of the infection rate in patients intubated > 48 hours and no change in the infection rate in the other patients, we calculated that 810 patients in each group would allow the detection of a 40% reduction in the overall AI rate with 90% power in a two-sided test performed at the 5% level. A one-year period in each group guaranteed a sufficient number of patients.

Decontamination protocol

Multiple-site decontamination was applied to intubated patients, except to those who were expected to require intubation for < 24 hours (primarily patients who had drug intoxication). The Pharmacy of our institution prepared the SDD oral suspension. The individual daily dose was provided in 60 ml bottles containing 600 mg of colistin sulfate, 300 mg of tobramycin and 2000 mg of amphotericin B (Fungizone, Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison, France). Oral care was performed four times daily with 0.5% chlorhexidine mouthwash, and the SDD solution was then administered, with 5 ml in the mouth and 10 ml in the gastric tube, during the period of intubation plus 24 hours. A single course of mupirocin ointment

(Bactroban® 3-g tube, GlaxoSmithKline, Marly-Le-Roi, France) was administered thrice daily in each nostril (for approximately 5 days). The toilet of patients (body washing then rinsing) was performed twice daily with 4% chlorhexidine gluconate (Hibiscrub®); during the entire ICU stay.

Endpoints

The main endpoint was the proportion of patients who acquired ≥ 1 infection (infection rate). Because the rate does not account for the number of ICU-days or the occurrence of multiple AIs per patient, we also assessed the AI incidence rate (expressed per 1,000 patient-days or per 1,000 device-days, depending on the type of AI). The secondary endpoints were the rates of AIs caused by microorganisms resistant to antibiotics. Resistance to methicillin was evaluated for *S aureus*. Resistance to 9 antimicrobials was assessed for AGNB. Multidrug resistance in AGNB was defined as the resistance to ≥ 2 among the following: third-generation cephalosporins, imipenem, three aminoglycosides, ciprofloxacin. Consumption of broad-spectrum antimicrobials and outcome in the ICU were assessed.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS 9.2 for Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA). Quantitative variables were expressed as the median (25th–75th percentiles). Because the study was not randomized, in order to control for potential confounders, we compared infection rates using logistic regression and AI incidence rates using Poisson regression, adjusted for covariates that differed between groups (Glasgow coma score, diagnosis on admission, presence of infection at admission). Results were expressed as adjusted odds ratios (AOR) and adjusted incidence rate ratios (AIRR) and 95 percent confidence intervals. Factors associated with the acquisition of ≥ 1 infection were identified using Cox's proportional hazards regression model. Variables identified with a P-value ≤ 0.20 by a univariate analysis

were included for a multivariate analysis. All tests were two sided, and a P-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Study population

Except for a difference on the distribution of the main diagnosis, a lower Glasgow coma score and a lower proportion of healthcare-associated infections in group B, there was no statistically significant difference in baseline characteristics on admission between groups (**Table 1**). Among the 300 patients who were admitted after surgery, types of surgery were liver transplantation (193 [64%]), cardiovascular (58 [19%]), digestive (23 [8%]), other (26 [9%]) without any difference between groups ($P=0.79$).

Microorganisms identified

No organism was identified in 4 infections in each group. A total of 311 microorganisms were identified in 246 microbiologically documented AIs in both groups. The distribution among the five main categories of organisms was similar between groups (**Table 2**; 2x5 Fisher's exact test, $P=0.41$). The general level of antimicrobial resistance for AGNB was low and susceptibility patterns are shown in the Supplemental digital content.

Infection rates

A total of 254 ICU-AIs were diagnosed, 182 in group A and 72 in group B. The infection rates were lower in group B, with AORs of 0.45 (0.31-0.63) in all patients; 0.43 (0.30-0.61) in those who had a length of stay ≥ 48 hours; 0.35 (0.23-0.54) in those intubated for > 48 hours (all $P<0.001$) (**Table 3**). In the patients who required intubation for < 48 hours or who were not intubated, infection rates did not decline significantly in group B (AOR=0.77, 0.35-1.71; $P=0.52$). The rate of AI caused by multi-drug resistant AGNB was lower in group B (AOR=0.33, 0.15-0.74; $P=0.008$).

Incidence rates of acquired infections

The incidence rate of all-cause AIs (AIRR=0.39, 0.30-0.51; $P<0.001$) (Table 4), as well as the incidence rates of acquired pneumonia and BSIs (both $P<0.001$), were significantly lower in group B. The rates of device-related AIs were also significantly reduced, particularly for intubation-related pneumonia (AIRR=0.30, 0.18-0.48, $P<0.001$). With respect to the etiology, the incidence rates of AIs involving Gram-positive cocci (especially those caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [MSSA]), AGNB (particularly Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*) and *Candida* declined significantly in group B (Table 3). The incidence rate of MRSA AIs was low (0.9‰ in group A, 0.3‰ in group B), and no VRE infection was diagnosed.

Time to occurrence and risk factors for ICU-acquired infection

The delay to the first AI (10 [5-17.5] days) was similar in both groups (Table 3). It was longer than the total ICU length of stay of the patients who did not acquire an infection (4 [2-7 days]). The cumulative hazard of AIs was lower in group B (adjusted HR 0.44; 0.31-0.61; $P<0.001$, Figure 1, Supplemental material). The belonging to group A ($P<0.001$) and the presence of a central venous catheter ($P=0.02$) were the independent variables associated with the occurrence of AIs in the multivariate analysis (Table 5).

Incidence rates of acquired infections caused by resistant Gram-negative bacilli

There were significantly fewer AIs caused by Enterobacteriaceae resistant to piperacillin/tazobactam, ceftazidime, ciprofloxacin and colistin in group B (Table 6). The decline in AIs caused by aminoglycoside-resistant or cefepime-resistant Enterobacteriaceae did not reach statistical significance. No AI was caused by imipenem-resistant Enterobacteriaceae. There were fewer AIs caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant to ciprofloxacin and to amikacin in group B (both $P=0.05$). All *P. aeruginosa* isolates were

susceptible to colistin. In group B, there were fewer AIs caused by AGNB resistant to colistin ($P=0.04$).

In group B, 18 patients (1.8%) were colonized with ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*, either at the time of admission ($n=7$) or during the ICU stay ($n=11$), in rectal samples ($n=17$), respiratory tract samples ($n=3$) or other sites ($n=2$), but no AI was recorded.

Outcome in the ICU

The median length of stay in the ICU of the 1947 patients (4 [2-8] days) was very similar in both groups ($P=0.63$; Table 1). It did not significantly vary in the patients who died (4 [2-13] days) compared to those who survived (4 [2-8] days, $P=0.26$). Antibiotic consumption during the group B period was reduced for carbapenems, amikacin and ciprofloxacin (Table 7). The ICU mortality rate was unchanged in group B (AOR including SAPS II =0.92, 0.67-1.26; $P=0.61$).

DISCUSSION

In accordance with our pivotal randomized trial (9), a strong reduction in AIs was observed following the implementation of the combined regimens in intubated patients as a routine preventive procedure. Many studies reported a benefit of SDD on all-cause ICU-AIs other than ventilator-associated pneumonia, more frequently in surgical (15-18) than in medical or mixed ICUs (19). In the vast majority of studies, it is not clear whether all ICU-AIs were exhaustively recorded or whether only the most significant infections, such as invasive device-associated AIs, were considered. In contrast, all types of ICU-AIs were systematically recorded in our routine surveillance protocol.

The rates of ICU-AIs have been diversely assessed. In our study, the incidence rates of catheter-related urinary tract infection were below the 3.1-6.1‰ range reported in large surveillance surveys (20, 21) but were obviously underestimated because only

complicated/symptomatic infections requiring systemic antimicrobials were considered. The central line-associated BSI rates in group A (3.5‰), which was similar to those of the US and European surveillance reports (20, 22) and even lower than the INICC results in Medical-surgical ICUs (21), were markedly reduced in group B (1.0‰), thus achieving lower rates than in most surveillance studies. As reported elsewhere (20, 22), most ICU-acquired pneumonias in both groups were intubation-related. An important finding was that both total acquired pneumonia and intubation-related pneumonia rates in group A were higher than in other surveillance reports (20-22), while the recommended non-pharmacologic strategies on infection control (23) were applied. Of note, the institution of the new protocol was associated with an approximately threefold decline in total and intubation-related pneumonias.

The decline in total BSIs, which is a major efficacy endpoint of infection control measures, could result from several components of the protocol. A decline in the rates of ICU-acquired bacteremia/candidemia, *S. aureus* bacteremia (5) and endogenous AGNB bacteremia (24) has been reported with the use of SDD. Recently, daily chlorhexidine bathing alone has been shown to be effective in reducing overall hospital-acquired BSIs (25).

The effect on AIs was observed for all the main categories of microorganisms. Because most AIs were due to AGNB in our study, it is not surprising that the most significant decline was that of AGNB AIs (26). In a recent review analyzing *P. aeruginosa* isolate proportions, Hurley emphasized the lack of impact of SDD on *P. aeruginosa* ventilator-associated pneumonia (27). Interestingly, in our study, we found a statistically significant decline in the incidence rates of *P. aeruginosa* AIs in group B (1.7‰ compared to 3.5‰), even though the *P. aeruginosa* isolate proportions were similar in both groups (27/182 [14.8%] in group A, 13/72 [18.1%] in group B, $P=0.53$). The reduction in *P. aeruginosa* AIs with SDD was already shown two decades ago (28). The incidence rates of Gram-positive cocci AIs were also lower in group B, as previously reported with SDD alone (26). The major

decline in MSSA AIs could be due principally to the mupirocin/chlorhexidine component, which has been shown to significantly reduce the risk of hospital-acquired *S. aureus* infections in MSSA carriers (29). Decolonization of the oropharynx by tobramycin, to which MSSA is usually susceptible, could also play a role. The reductions in AIs caused by other Gram-positive cocci were not significant.

The use of SDD is still accepted with reluctance by traditional infectious disease specialists and opinion leaders in the field of critical care medicine. The main concern is the potential induction of antibiotic resistance, which essentially remains unproven (30, 31). The most admitted issue is the increased risk of MRSA with the use of SDD (19, 32-34). This phenomenon could be offset by the adjunction of mupirocin/chlorhexidine. Indeed, the routine use of daily chlorhexidine bathing alone among ICU patients has been shown to reduce the acquisition of MRSA and VRE (35). Due to the small number of MRSA AIs in group A, no definite conclusion could be drawn on the non-significant decline in group B.

The impact of SDD on the antimicrobial resistance of AGNB has been diversely assessed. An increase in the AGNB tobramycin resistance rate, especially for Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*, has been reported (16, 36). Because the resistance rate is calculated as the number of resistant isolates divided by the total number of isolates (resistant + susceptible), an increased rate may reflect a decline in susceptible isolates and does not necessarily parallel an increase in the incidence rate of resistant microorganisms. Colonization by resistant AGNB has been evaluated in two major studies. In the Amsterdam study, fewer patients were found to be colonized with *P. aeruginosa* resistant to ceftazidime, ciprofloxacin or imipenem or with other AGNB resistant to ciprofloxacin, imipenem or tobramycin in the SDD group compared to the control group (37). In the Dutch multi-center study, the proportion of patients with antibiotic-resistant AGNB on rectal swabs was lower with SDD than with standard care or SOD during point-prevalence surveys. Similarly, on

respiratory tract samples, a lower rate of aminoglycoside and ceftazidime resistance for all AGNB studied and a lower rate of ciprofloxacin resistance for *P. aeruginosa* was observed following the use of SDD (5).

Our results demonstrated a general decline in the incidence rates of AIs due to antibiotic-resistant AGNB, particularly for Enterobacteriaceae, as previously reported (38). The screening for ESBL-producing AGNB in rectal and respiratory tract samples started from 2007 and permitted to diagnose an outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*, which was susceptible to colistin but resistant to tobramycin. We observed acquired colonization in some patients but no AI and the outbreak was controlled one year later. ESBL-producing Enterobacteriaceae have been isolated in patients receiving SDD (39). Whereas the role of intravenous cefotaxime use was suspected, the impact of topical antibiotics on SDD is unproven. Indeed, SDD has been reported to successfully eradicate cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae from the intestinal tract in 73% of patients colonized on admission (40).

We studied the consumption of the five main antimicrobials used in our ICU. Whether antimicrobials were given for infections present on admission or for those acquired in the ICU could not be distinguished. Despite the increased use of broad-spectrum penicillins, which could to some extent substitute to the use of carbapenems, we observed a reduction in the total consumption, especially for carbapenems and ciprofloxacin, consistent with other studies (37).

CONCLUSION

SDD without cefotaxime combined with mupirocin/chlorhexidine was associated with a reduction in ICU-AIs including pneumonia, BSI and symptomatic urinary tract infections. Furthermore, the decline was consistent across the main categories of responsible organisms,

including resistant AGNB. The long-term effect on the emergence of new multidrug-resistant microorganisms deserves further investigation.

REFERENCES

1. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000022.
2. Schultz MJ, Haas LE. Antibiotics or probiotics as preventive measures against ventilator-associated pneumonia: a literature review. *Crit Care* 2011;15:R18.
3. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. *Systematic review of randomized, controlled trials. J Hosp Infect* 2007;65:187-203.
4. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999;134:170-6.
5. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
6. Bonten MJ. Selective digestive tract decontamination--will it prevent infection with multidrug-resistant gram-negative pathogens but still be applicable in institutions where methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci are endemic? *Clin Infect Dis* 2006;43 Suppl 2:S70-4.
7. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.
8. Bedenic B. Selection of *Klebsiella pneumoniae* mutants with high-level cefotaxime resistance during growth in serum containing therapeutic concentrations of cefotaxime. *Chemotherapy* 2002;48:10-4.
9. Camus C, Bellissant E, Sebille V, Perrotin D, Garo B, Legras A, et al. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens. *Crit Care Med* 2005;33:307-14.
10. Legras A, Malvy D, Quinioux AI, Villers D, Bouachour G, Robert R, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998;24:1040-6.
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
12. Group. CCCT. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355:2619-30.
13. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:241-6.
14. Camus C, Bellissant E, Legras A, Renault A, Gacouin A, Lavoue S, et al. Randomized comparison of 2 protocols to prevent acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results of a 2-center study involving 500 patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:1064-72.
15. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviani X, Martin C. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 1996;109:765-72.
16. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600

- mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25:63-71.
17. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1029-37.
18. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Little RA, Whitehead A. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2007;33:261-70.
19. Sanchez Garcia M, Cambronerio Galache JA, Lopez Diaz J, Cerda Cerda E, Rubio Blasco J, Gomez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:908-16.
20. Report N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
21. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control* 2010;38:95-104 e2.
22. Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, et al. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007;65 Suppl 2:171-3.
23. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999;340:627-34.
24. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ. The role of intestinal colonization with gram-negative bacteria as a source for intensive care unit-acquired bacteremia. *Crit Care Med* 2011;39:961-6.
25. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 2013;368:533-42.
26. Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. *Chest* 1994;105:1101-8.
27. Hurley JC. Lack of impact of selective digestive decontamination on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: benchmarking the evidence base. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1365-73.
28. Armstrong PJ, Barr JG, Webb CH, Blair PH, Rowlands BJ. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit using selective decontamination of the digestive tract. *J Hosp Infect* 1992;20:199-208.
29. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9-17.
30. Silvestri L, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract does not increase resistance in critically ill patients: evidence from randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2006;34:2027-9; author reply 9-30.
31. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:328-41.

32. Kaufhold A, Behrendt W, Krauss T, van Saene H. Selective decontamination of the digestive tract and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1992;339:1411-2.
33. Nau R, Ruchel R, Mergerian H, Wegener U, Winkelmann T, Prange HW. Emergence of antibiotic-resistant bacteria during selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:881-3.
34. Saunders GL, Hammond JM, Potgieter PD, Plumb HA, Forder AA. Microbiological surveillance during selective decontamination of the digestive tract (SDD). *J Antimicrob Chemother* 1994;34:529-44.
35. Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G, Fraser VJ, Warren DK, Perl TM, et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med* 2009;37:1858-65.
36. Nardi G, Valentini U, Proietti A, De Monte A, Di Silvestre A, Muzzi R, et al. Epidemiological impact of prolonged systematic use of topical SDD on bacterial colonization of the tracheobronchial tree and antibiotic resistance. A three year study. *Intensive Care Med* 1993;19:273-8.
37. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011-6.
38. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, Mascini EM, Benus RF, Bernardis AT, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:372-80.
39. Al Naiemi N, Heddema ER, Bart A, de Jonge E, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH, et al. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:853-6.
40. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ. Decontamination of cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* during selective digestive tract decontamination in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2250-3.

Table 1. Baseline characteristics of the patients in both groups

Variables	Group A N=925	Group B N=1022	P-value
Age, years	56 (43-69)	56 (43-69)	0.58
Male – no. (%)	564 (61.0)	635 (62.1)	0.60
Categories of admission			0.60
Medical	634 (68.5)	723 (70.7)	
Intoxication	135 (14.6)	143 (14.0)	
Surgery (emergency)	120 (13.0)	119 (11.6)	
Surgery (planned)	32 (3.5)	29 (2.8)	
Trauma	4 (0.4)	8 (0.8)	
Type of surgery in surgical patients – no. (%)			0.79
Liver transplantation	102 (67.1)	91 (61.5)	
Cardiovascular	27 (17.8)	31 (20.9)	
Digestive	11(7.2)	12 (8.1)	
Other	12 (7.9)	14 (9.5)	
Main diagnosis on admission – no. (%)			0.009
Acute respiratory failure	153 (16.4)	159 (15.6)	
COPD/asthma	45 (4.9)	43 (4.2)	
Cardiovascular	68 (7.4)	120 (11.7)	
Liver disease	29 (3.1)	26 (2.5)	
Infection	184 (19.9)	176 (17.2)	
Renal failure	58 (6.3)	53 (5.2)	
Metabolic	24 (2.6)	31 (3.0)	
Neurology	90 (9.7)	127 (12.4)	
Liver transplant	119 (12.9)	100 (9.8)	
Intoxication	124 (13.4)	140 (13.7)	
Other	31 (3.4)	47 (4.6)	
Simplified Acute Physiology Score II	38 (27-52)	39 (28-54)	0.16
Alive	34 (26-46)	36 (26-47)	0.65
Died	64 (50-86)	71 (54-90)	0.11
Glasgow coma score	15 (8-15)	14 (7-15)	0.005
Alive	15 (10-15)	15 (9-15)	0.08

Died	7 (4-15)	5 (3-14)	0.01
Infection on admission – no. (%)			
Community acquired	248 (26.8)	256 (25.0)	0.38
Health care associated	127 (13.7)	105 (10.3)	0.02

Table 2. Distribution of 311 microorganisms involved in 246 acquired infections with the corresponding site.

Type of microorganisms – no. (percent)	Group A					Group B				
	Pneumonia	Bloodstream	Urinary tract	Other	Total	Pneumonia	Bloodstream	Urinary tract	Other	Total
Gram-positive cocci					67 (29.4)					17 (20.5)
MSSA	12	3			15		1			1
MRSA	5			2	7		1		1	2
Coagulase negative staphylococci		7		3	10	1	2			3
Streptococci	4	1		2	7	2			1	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5				5	2				2
Enterococci	3	3	4	2	12	2	1	1	1	5
Other/unidentified	3	2	1	5	11	1				1
Aerobic Gram-negative bacilli					127 (55.7)					48 (57.8)
<i>Haemophilus</i>	5				5	4				4
<i>E. coli</i>	9	5	5	2	21	7	2	1	3	13
<i>Klebsiella</i>	5	3		4	12	1	2	2		5
<i>Enterobacter</i>	14	3		3	20	1		1	2	4
<i>Serratia</i>	4	1		1	6			1	3	4
<i>Proteus</i>	2		1	1	4					0
<i>Morganella</i>	1		1	1	3					0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16		3	8	27	5	3		5	13

<i>Acinetobacter</i>	3	1		2	6				0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	1		1	9				0
<i>Pseudomonas</i> sp./ <i>Burkholderia</i> sp.	1			2	3	1	1		2
Other/identification not performed	5	3	1	2	11	1		2	3
Other					10 (4.4)				5 (6.0)
Gram-positive bacilli				2	2			1	1
Gram-negative cocci	3	1			4				0
Anaerobes	1			3	4	1	1	2	4
Fungi					10 (4.4)				6 (7.2)
<i>Candida</i>	3	2	2	3	10	1	1	1	3
<i>Aspergillus</i>					0	3			3
Viruses	2	7		5	14 (6.1)	6		1	7 (8.4)
Total microorganisms					228 (100)				83 (100)

Table 3. Duration of invasive procedures, infection rates and outcome in both groups

Variables	Group A N=925	Group B N=1022	P-value
Duration of intubation, days	1 (0-4)	1 (0-4)	0.92
Intubation > 48 hours – no. (%)	256 (27.7)	281(27.5)	0.93
Intubation ≤ 48 hours – no. (%)	669 (72.3)	741 (72.5)	
Duration of central venous catheter, days – no. (%)	1 (0-5)	0 (0-4)	0.33
Central venous catheter: yes	480 (51.9)	508 (49.7)	0.34
no	445 (48.1)	514 (50.3)	
Urinary catheter, days	3 (1-6)	3 (1-6)	0.73
Patients with ≥ 1 acquired infection – no. (%)			
All patients	102 (11.0)	54 (5.3)	<0.001
Intubation > 48 hours – no. (%)	87 (34.0)	43 (15.3)	<0.001
Intubation ≤ 48 hours – no. (%)	15 (2.2)	11 (1.5)	0.29
Patients with ≥ 1 acquired infection caused by multi- drug resistant aerobic Gram-negative rod– no. (%)	23 (2.6)	8 (0.9)	0.003
Delay to the first acquired infection (days)	10 (5-19)	11 (5-17)	0.97
Length of stay, days	4 (2-9)	4 (2-8)	0.63
≥ 1 acquired infection	20 (14-40)	25 (16-31)	0.89
No acquired infection	4 (2-6)	4 (2-7)	0.14
Length of stay < 48 hours – no. (%)	254 (27.5)	293 (28.7)	0.55
≥ 48 hours – no. (%)	671 (72.5)	729 (71.3)	
Death in ICU – no. (%)	133 (14.4)	168 (16.4)	0.21

Note : Qualitative variables were expressed by numbers (percent)and quantitative variables by median (25th percentile–75th percentile). Unadjusted comparisons were made using a chi-square test for qualitative variables and Wilcoxon rank-sum test for quantative variables.

Table 4. Incidence rates of acquired infections in both groups

	Group A	Group B	Adjusted incidence rate ratio (B/A) (95% confidence interval)	P-value
Total acquired infections ^a	23.6	9.4	0.39 (0.30-0.51)	<0.001
Total pneumonias ^a	11.3	3.9	0.34 (0.22-0.51)	<0.001
Definite pneumonia	8.4	3.3	0.37 (0.23-0.59)	<0.001
Probable/possible pneumonia	2.8	0.7	0.24 (0.09-0.63)	0.004
Bloodstream infections ^a	4.4	1.7	0.35 (0.18-0.66)	0.001
Device-related acquired infections				
Intubation-related pneumonia ^b	17.1	5.1	0.30 (0.18-0.48)	<0.001
Intubation-related pneumonia (first episode) ^c	17.2	4.7	0.26 (0.16-0.44)	<0.001
Catheter-related bloodstream infection ^d	3.5	1.0	0.28 (0.09-0.85)	0.03
Catheter-related urinary tract infection ^e	2.1	0.5	0.25 (0.07-0.89)	0.03
Acquired infections involving the following organisms				
Gram-positive cocci ^a	7.8	2.2	0.28 (0.17-0.49)	<0.001
MSSA	1.9	0.1	0.06 (0.01-0.49)	0.008
MRSA	0.9	0.3	0.33 (0.07-1.62)	0.17
Coagulase-negative staphylococci	1.3	0.4	0.31 (0.08-1.14)	0.08
Enterococci	1.6	0.7	0.44 (0.15-1.26)	0.12
Aerobic Gram-negative bacilli ^a	14.0	5.6	0.39 (0.27-0.56)	<0.001
Enterobacteriaceae	8.7	3.3	0.36 (0.23-0.57)	<0.001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.5	1.7	0.47 (0.24-0.91)	0.03
<i>Candida</i> ^a	1.3	0.4	0.25 (0.07-0.93)	0.04

Note: ^a expressed per 1,000 patient-days; ^b expressed per 1,000 intubation-days; ^c expressed per 1,000 days of intubation before the first episode; ^d expressed per 1,000 catheter-days; ^e expressed per 1,000 urinary catheter-days.

Table 5. Risk factors for the acquisition of infection in the intensive care unit

Variables	Univariate		Multivariate	
	Hazard ratio (95	P-value	Hazard ratio (95	P-value
	percent confidence interval)		percent confidence interval)	
Simplified acute physiology score II \geq 26	2.03 (1.03-3.98)	0.04
Group A	2.31 (1.66-3.21)	<0.001	2.27 (1.63-3.17)	<0.001
Intubation > 48 hours	1.80 (1.13-2.87)	0.01
Urinary catheter duration > 3 days	2.42 (1.27-4.62)	0.007
Central venous catheter: yes	2.75 (1.54-4.93)	<0.001	2.05 (1.12-3.73)	0.02

Table 6. Incidence rates of acquired infections involving resistant microorganisms

	Group A	Group B	Adjusted incidence rate ratio (B/A) (95% confidence interval)	P-value
Acquired infections caused by Enterobacteriaceae resistant to				
Piperacillin/tazobactam	4.1	0.9	0.21 (0.09-0.48)	<0.001
Ceftazidime	3.6	0.8	0.20 (0.08-0.49)	<0.001
Cefepime	1.3	0.5	0.37 (0.12-1.20)	0.10
Imipenem	0	0	-	-
Gentamicin	1.3	0.9	0.72 (0.27-1.90)	0.50
Tobramycin	2.2	1.3	0.59 (0.27-1.31)	0.20
Amikacin	0.8	0.4	0.43 (0.11-1.73)	0.23
Ciprofloxacin	2.5	0.8	0.33 (0.13-0.80)	0.02
Colistin (polymyxin E)	1.8	0.5	0.30 (0.10-0.92)	0.04
Acquired infections caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistant to				
Piperacillin/tazobactam	1.0	0.8	0.61 (0.21-1.79)	0.37
Ceftazidime	0.8	0.5	0.61 (0.17-2.20)	0.45
Cefepime	1.4	0.7	0.38 (0.13-1.11)	0.08
Imipenem	0.9	0.4	0.37 (0.09-1.44)	0.15
Gentamicin	1.3	0.7	0.44 (0.15-1.30)	0.14
Tobramycin	1.3	0.5	0.36 (0.11-1.17)	0.09
Amikacin	0.9	0.1	0.13 (0.02-1.04)	0.05
Ciprofloxacin	1.6	0.5	0.32 (0.10-0.99)	0.05
Colistin (polymyxin E)	0	0	-	-
Acquired infections caused by aerobic Gram-negative bacilli resistant to				
Colistin	1.9	0.7	0.35 (0.13-0.97)	0.04
Colistin and tobramycin	0.9	0.5	0.63 (0.18-2.16)	0.46

Table 7. Use of broad spectrum antibiotics in the intensive care unit during the study period

	January 2006-June 2007, group A	July 2007-July 2008, group B	P-value
Antibiotics			
Carbapenems*	93.1	59.5	<0.001
Broad spectrum penicillins**	43.1	57.5	<0.001
Amikacin	43.1	26.7	<0.001
Vancomycin	94.5	95.8	0.72
Ciprofloxacin	52.2	44.9	0.006
Total	326.0	284.4	<0.001

Note : results are expressed as numbers of daily defined doses per 1,000 patient-days; *imipenem, meropenem, ertapenem; ** piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanate, ticarcillin. Proportions were compared using a chi-square test.

SUPPLEMENTAL DIGITAL MATERIAL

Resistance in aerobic Gram-negative bacilli (AGNB)

Except for *Klebsiella*, *Enterobacter*, most Enterobacteriaceae were susceptible to antimicrobials (Table 1). Antimicrobial susceptibility was determined by the disk diffusion method or MIC when performed. For the purpose of the study, reduced susceptibility was considered resistant. For each species, there were no statistically significant differences in the rates of susceptibility to the antimicrobials studied between groups. The distribution of multi-drug resistant AGNB involved in AIs in both groups is shown in Table 2.

Time to occurrence for ICU-acquired infection

The cumulative hazard of AIs in both groups is shown in Figure 1.

Legends of Tables

Table 1

Note: Tic, ticarcillin; Pip/taz, piperacillin/tazobactam; Ctx, cefotaxime; Caz, ceftazidime; Cefe, cefepime; Imi, imipenem; Gen, gentamicin; Tob, tobramycin; ami, amikacin; Cip, ciprofloxacin.

Table 2;

Note : Multi-drug resistance was defined by the resistance to ≥ 2 among the following antimicrobials: 3rd-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftazidime); imipenem; all three gentamicin, tobramycin and amikacin; ciprofloxacin.

Supplemental material. Table 1. Antibiotic susceptibility of 150 aerobic Gram-negative isolates tested

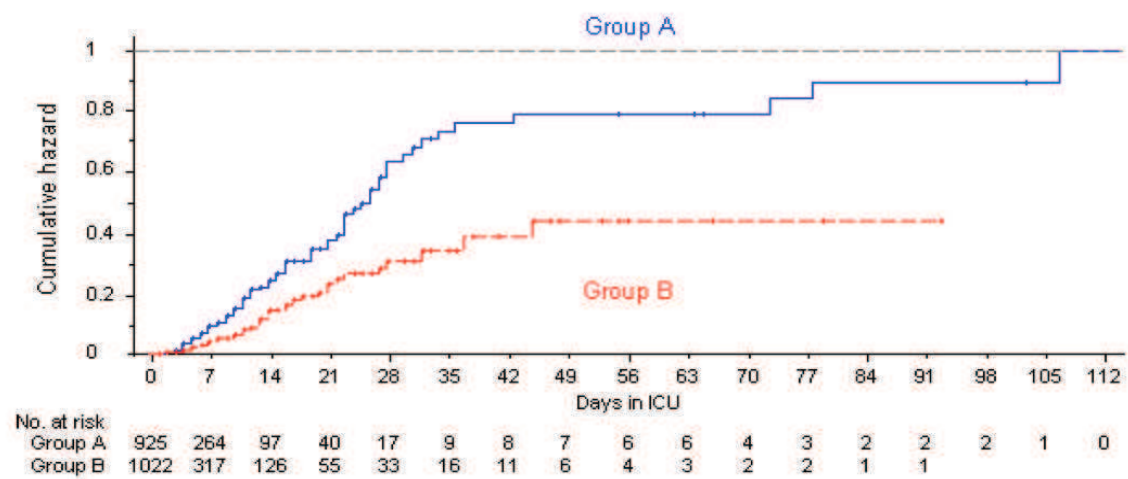
	Group A											Group B										
	Tic	Pip/taz	Ctx	Caz	Cefe	Imi	Gen	Tob	Ami	Cip	Total	Tic	Pip/taz	Ctx	Caz	Cefe	Imi	Gen	Tob	Ami	Cip	Total
Aerobic Gram-negative bacilli – no susceptible (%)																						
<i>E. coli</i>	7 (33)	11/15 (73)	17 (81)	17 (81)	11/14 (79)	21 (100)	17 (81)	14/18 (78)	19 (90)	14 (67)	21	8 (62)	11/11 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	11 (85)	11 (85)	13 (100)	11 (85)	13
<i>Klebsiella</i>		3/11 (27)	6 (50)	7 (58)	4/10 (40)	12 (100)	10 (83)	8 (67)	11 (92)	6 (50)	12		2 (40)	2 (40)	2 (40)	2 (40)	5 (100)	2 (40)	1 (20)	4 (80)	1 (20)	5
<i>Enterobacter</i>	8 (40)	8 (40)	8 (40)	8 (40)	18/18 (100)	20 (100)	18 (90)	12/14 (86)	20 (100)	15/16 (94)	20	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	3 (75)	4 (100)	2 (50)	2 (50)	3 (75)	3 (75)	4
<i>Serratia</i>	2 (33)	2 (33)	3 (50)	3 (50)	6 (100)	6 (100)	3 (50)	2 (33)	5 (83)	4 (67)	6	2 (50)	2 (50)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	2 (50)	1 (25)	3 (75)	4 (100)	4
<i>Citrobacter</i>	0/2	0/2	0/2	0/2		2/2 (100)	1/2	0/2	0/2	0/2	4											0
<i>Proteus</i>	1 (25)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	2/2 (100)	4 (100)	4 (100)	4											0
<i>Morganella</i>	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3											0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (70)	21 (78)		22 (81)	20 (74)	22 (81)	18 (67)	18 (67)	24 (89)	17 (63)	27	4/11 (36)	5/11 (45)		8 (62)	6/11 (55)	8 (62)	8 (62)	8 (62)	11 (85)	8 (62)	13
<i>Acinetobacter</i>	6 (100)	6 (100)	0		0	6 (100)	5 (83)	3 (50)	3 (50)	1 (17)	6											0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1 (11)	0	1 (11)	0	6 (67)	4 (44)	1 (11)	3 (33)	8 (89)	9											0
<i>Burkholderia cepacia</i>												0/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)		0	0/1	0	0	0	1

Note: Tic, ticarcillin; Pip/taz, piperacillin/tazobactam; Ctx, cefotaxime; Caz, ceftazidime; Cefe, cefepime; Imi, imipenem; Gen, gentamicin; Tob, tobramycin; ami, amikacin; Cip, ciprofloxacin.

Supplemental material. Table 2. Distribution of multi-drug resistant aerobic Gram-negative bacilli recovered from acquired infections

	Group A	Group B
Microorganism species, no.		
E coli	4	0
Klebsiella	1	3
Enterobacter	1	2
Serratia	3	0
Citrobacter	2	-
Stenotrophomonas maltophilia	9	-
Pseudomonas aeruginosa	7	3
Acinetobacter	4	-
Burkholderia	-	1
Total	31	9

Figure 1. Kaplan–Meier curves showing cumulative hazard of ICU-acquired infection in the study groups.



DISCUSSION GÉNÉRALE

A notre connaissance, trois des études présentées (la première, la troisième, la quatrième) sont les seules à évaluer l'effet d'une décontamination sur des sites multiples associant la DDS sans céfotaxime (P/T ou PTA), et la décontamination par mupirocine nasale et chlorexidine cutanée (M/C). La méthodologie effectuée selon le plan factoriel 2 x 2 (article no. 1, article no. 3) a permis d'évaluer l'effet propre de chaque protocole (DDS [P/T ou PTA], M/C) et l'effet combiné des deux protocoles, avec un éventuel effet synergique évalué par l'interaction.

Dans la pratique du service, le recueil des infections, qu'il s'agisse des infections communautaires ou des infections associées aux soins est effectué prospectivement. Le diagnostic des infections est remis à jour quotidiennement lors du staff de service. La tâche de recueil est attribuée à un étudiant (externe) en pharmacie en stage dans le service pour une durée de 4 mois. L'infection est suspectée sur la présomption clinique, le reçu des résultats microbiologiques ou la décision d'instituer un traitement anti-infectieux. Les infections suspectées sont validées au cours du séjour dans le service de réanimation, puis de façon ultime au cours d'une séance de classement de dossiers hebdomadaire. Une feuille de classement des infections est remplie pour chaque patient présentant une infection à l'admission ou développant une infection en cours d'hospitalisation (voir dans l'Annexe 2, feuille de classement des infections). Les données des infections sont saisies sur une base de données informatisée (4D client 6.5.4), au fur et à mesure du diagnostic. Les durées d'exposition aux risques sont consignées sur une feuille des actes CCAM en particulier le nombre de jours de cathéter veineux central, le nombre de jours d'intubation et le nombre de jours de sondage vésical (voir dans l'Annexe 2, feuille de recueil des actes CCAM), afin de pouvoir calculer les taux d'incidence des infections liées aux dispositifs invasifs. Ce mode de

recueil des infections a déjà donné lieu à des investigations épidémiologiques en réanimation (139). Depuis 2001, le bilan des IAs dans l'unité de réanimation médicale du Service de Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale (SMIRM) du CHU de Rennes fait l'objet d'une présentation annuelle au CLIN. Les infections sont évaluées par l'incidence (proportion des patients admis ayant développé au moins une infection) et les taux d'incidence exprimés comme le rapport du nombre total d'IAs sur la durée totale d'exposition (pour 1 000 patient-jours). La surveillance de ces infections a porté tout particulièrement sur l'ensemble des IAs de toutes causes, l'ensemble des pneumonies, les pneumonies liées à l'intubation, les infections hématogènes (bactériémies / fongémies) et plus spécifiquement les IAs à SARM.

I – LA DÉCONTAMINATION DIGESTIVE SÉLECTIVE

I – A – Évaluation de la décontamination sur les infections acquises selon les sites

I – A – 1) Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

Bien que certaines pneumonies ne surviennent pas sous respirateur, la très grande majorité des pneumopathies acquises en réanimation sont liées à la ventilation mécanique (désignées par le terme PAVM) et plus particulièrement à l'intubation (140, 141). Dans l'étude n° 1, portant exclusivement chez des patients intubés, seulement 4 sur les 79 pneumonies acquises (5,1%, 2 dans le groupe double placebos, 2 dans le groupe M/C) ont été considérées comme non liées à l'intubation. Dans l'étude n° 4 qui portait sur l'ensemble des patients admis en réanimation, qu'ils aient ou non été soumis à la ventilation mécanique, 100 sur les 117 pneumonies acquises (85,5%) étaient liées à l'intubation (78/87 dans le groupe A [89,7 %], et 22/30 [73%] dans le groupe B). Seul ce type de pneumonie est susceptible d'être prévenu par la DDS. Dans l'étude, la fréquence des autres pneumonies acquises n'a pas été

modifiée. Il y a eu 5 pneumonies survenant sous ventilation non invasive (3 dans le groupe A et 2 dans le groupe B). Cette modalité de ventilation mécanique a été associée à un taux d'infection beaucoup plus bas que la ventilation sur sonde d'intubation (risque relatif = 0,29 ; IC 95% 0,15-0,57; P=0,0003) (142). Dans l'étude n° 1, le taux d'incidence des PAVM était nettement diminué dans le groupe P/T (6,8 pour 1 000 jours de ventilation) ainsi que dans le groupe PT+MC (5,5 ‰) par rapport au groupe double placebos (15,3 ‰). L'adjonction de M/C a donc peu changé l'effet lié à la décontamination par P/T. Dans l'étude n° 4, le taux d'incidence des pneumonies liées à l'intubation était également nettement diminué dans le groupe interventionnel (5,1‰ vs. 17,1‰ dans le groupe contrôle antérieur), retrouvant donc des résultats assez similaires à ceux de l'étude n° 1, une dizaine d'années plus tard.

Les résultats sont donc en plein accord avec le bénéfice très généralement rapporté de la DDS sur la prévention des pneumonies en réanimation. Dans leur dernière méta-analyse mise à jour en 2009, Liberati et al. ont inclus 36 essais regroupant 6914 patients (100). Tous les types d'infections respiratoires ont été pris en compte quels que soient les critères diagnostiques choisis dans les essais, critères par définition identiques dans les groupes comparés au sein d'une même étude. Aussi bien les trachéobronchites que les pneumonies ont été acceptées dans la définition des infections respiratoires, de même que les infections primaires diagnostiquées dans les 48 heures de l'admission ou les IAs ultérieures. Globalement, l'analyse retrouve une réduction significative des infections respiratoires, mais l'effet est un peu différent selon le type d'antibiotiques utilisé. La réduction des infections respiratoires (OR ; IC 95%) est un peu plus importante en cas d'association d'antibiotiques topiques et systémiques (OR=0,28 ; 0,20-0,38) qu'en cas d'antibiotiques topiques seuls (OR=0,44 ; 0,31-0,63). L'effet est même plus important dans les sous-groupes des essais comparant directement les antibiotiques topiques et l'absence complète d'antibiotique (OR=0,34 ; 0,21-0,55). Dans une méta-analyse plus récente portant sur l'utilisation des

antibiotiques topiques, Pileggi a également rapporté, sur un ensemble de 15 essais évalués, une diminution statistiquement significative du risque de PAVM (risque relatif 36 % ; 18 %-50 %) (106).

I – A – 2) Les infections hématogènes (bactériémies / fongémies)

La réduction des bactériémies constitue un critère d'efficacité majeur des mesures générales de prévention des IAs. Dès 1991, une étude monocentrique française randomisée réalisée chez 118 patients avait montré que l'administration d'une décontamination digestive sélective par colistine, gentamicine et vancomycine, par voie digestive et non oropharyngée, sans antibiotique systémique, diminuait la fréquence de bactériémies nosocomiales (groupe contrôle 15/59 ; groupe traité 5/59, $P < 0,02$) (45). Dans la majorité des cas dans cette étude, les hémocultures étaient positives à BGN : 11 sur 15 patients (73%) dans le groupe contrôle et 4 sur 5 (80%) dans le groupe traité. En 1995, Hurley montrait dans une méta-analyse que le risque de bactériémie était diminué par la DDS aussi bien dans les études avec groupe contrôle historique (OR=0,57 ; 0,39-0,83) que dans celles avec groupe contrôle simultané (OR=0,35 ; 0,30-0,42) (143). À l'époque, l'auteur ne concluait pas pour autant à un intérêt de la DDS, qui comportait à son avis un risque d'émergence de bactéries résistantes et de transmission croisée. Par la suite, ces hypothèses n'ont pu être vérifiées, étant donné que les principes de prévention universelle ou largement ciblée de la transmission croisée ont prévalu. Quelques années plus tard, dans une nouvelle méta-analyse, Nathens et al. rapportaient à nouveau l'efficacité de la DDS sur différents types d'infections nosocomiales dont les bactériémies, en distinguant pour la première fois les patients médicaux et les patients chirurgicaux. De cette revue, il est ressorti que la DDS réduisait les bactériémies chez les patients chirurgicaux (OR=0,51 ; 0,34-0,75), mais pas chez les patients médicaux (OR=0,77 ; 0,43-1,36) (99). La revue la plus récente concernant les bactériémies est celle de Sylvestri qui a réuni l'analyse de 31 essais randomisés publiés entre 1987 et 2005 et regroupant 4753

patients (2453 dans le groupe DDS et 2300 dans le groupe contrôle) (103). Au total, 282 patients ont développé une bactériémie dans le groupe DDS et 346 dans le groupe contrôle (11,5% et 15%) correspondant à un OR à 0,73 (0,59-0,90 ; $P=0,0036$). L'analyse en sous-groupes retrouve un effet bénéfique de la DDS sur les bactériémies à Gram négatif (OR=0,39 ; 0,24-0,63 ; $P<0,001$), mais pas sur les bactériémies à Gram positif (OR=1,06 ; 0,77-1,47 ; $P=0,72$). Dans l'étude n° 4, le taux d'incidence des bactériémies totales et le taux d'incidence des bactériémies liées à un cathéter ont diminué de façon très significative (incidence rate ratio [IRR] ajusté respectivement à 0,35 [0,18-0,66 ; $P=0,001$] et 0,28 [0,09-0,85 ; $P=0,03$]). Dans cette étude, il n'est pas possible de distinguer l'effet propre de la DDS (PTA) et celui de l'autre protocole de décontamination (M/C). Dans l'étude n° 1, le nombre de sujets inclus ne permettait pas d'analyser sur le plan statistique une éventuelle différence entre les groupes sur les bactériémies acquises dont le taux d'incidence dans le groupe contrôle (double placebos) n'était d'ailleurs pas particulièrement élevé. Récemment, l'expérience néerlandaise a montré que la colonisation intestinale à BGN était une source de bactériémies acquises en réanimation et que la décolonisation effective par la DDS permettait de réduire ce risque. En combinant les patients de l'étude multicentrique néerlandaise et ceux d'une cohorte prospective de patients postérieure à l'étude à l'hôpital d'Utrecht, Oostdijk a rapporté un collectif de 6 778 patients dont 2 166 ont reçu la décontamination oropharyngée sélective (DOS, 28 575 patient-jours), 2 667 patients ont reçu la DDS (35 394 patient-jours) et 1 945 patients ont reçu une prévention standard (26 824 patient-jours) (144). La DOS consiste à administrer l'association colistine / tobramycine / amphotéricine B au niveau de l'oropharynx seul, sans céfotaxime systémique. Le risque de survenue de bactériémie à Gram négatif était diminué par un facteur 3,07 (IC 95% 2,22-4,25) chez les patients recevant la DDS par rapport à ceux recevant une prévention standard. Le risque journalier de développer une bactériémie à BGN était environ trois fois plus bas chez les patients recevant la DDS

(0,0026) que dans le groupe standard (0,0075). Surtout, sous l'effet de la DDS, le taux d'incidence des bactériémies acquises à BGN était de 3,01‰ et 1,00‰ pendant les périodes avec et sans colonisation intestinale par des BGN, respectivement (rapport de taux = 3,02 ; IC 95% 1,75-5,20). En analyse multi-variée en utilisant le modèle de Cox, la présence d'une colonisation intestinale par des BGN était associée à la survenue d'une bactériémie acquise (hazard ratio à 2,49 ; 1,29-4,80) (144).

I – A – 3) Les infections urinaires

Les infections urinaires, notamment celles liées au sondage vésical, représentent une catégorie sous-estimée des infections nosocomiales en réanimation. Les données de surveillance du réseau Réa-Raisin 2010 (consultable à http://www.cclinparisnord.org/REACAT/REA2010/Rapport_REA2010.pdf) estiment le pourcentage des infections urinaires à 20,4 % du total des infections (1 059 / 5 203). Elles occupent la troisième place après les pneumopathies et les bactériémies par ordre de fréquence. Le taux d'incidence des infections urinaires est de 3,94 pour 1 000 jours de sondage mais peut varier de 0 à 62‰ selon les services. Ces taux français sont dans la moyenne des taux rapportés dans les différents réseaux de surveillance : International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), 6,1‰ dans les unités médico-chirurgicales (IC 95% 5,9‰-6,4‰) pour les années 2003-2008; 3,3‰ (IC 95% 3,1‰-3,6‰) pour les données de l'US National Healthcare Safety Network (NHSN) (145). Les taux d'incidence rapportés dépendent beaucoup de la méthode de surveillance et des critères diagnostiques utilisés. Dans l'étude n° 1, les taux d'infections urinaires étaient très élevés, compris entre 10,4‰ et 15,1‰ selon les groupes. Il existait peu de différences sur les taux d'incidence entre les deux groupes recevant la tobramycine (groupe P/T : 11,6‰ ; groupe PT+MC : 10,4‰) et les deux autres groupes (13,4‰ [les deux placebos] et 15,1‰ [M/C]). Dans cette étude, une surveillance systématique des infections urinaires était faite à l'admission, toutes les semaines et à la sortie. Si la bandelette urinaire

était positive (présence de leucocytes ou de nitrites) ou en cas de fièvre, un examen cytotobactériologique des urines était systématiquement effectué. La majorité des infections urinaires diagnostiquées ne s'accompagnait pas de signes cliniques et n'a pas nécessité de traitement antibiotique. En particulier, sur les 27 infections à *Candida*, 23 étaient représentées par des infections urinaires asymptomatiques. En l'absence d'amphotéricine B dans le protocole de DDS dans cette étude, il est possible que ces infections urinaires à *Candida* aient été le fait d'une colonisation secondaire à un portage digestif préalable. Au contraire, dans l'étude n° 4, seules les infections urinaires symptomatiques ont été prises en compte. Le taux d'incidence des infections dans le groupe contrôle était considérablement plus bas (2,1‰), mais il a cependant diminué de façon statistiquement significative (0,5‰ ; $P=0.03$) dans le groupe recevant la double décontamination (PTA+M/C). Les infections urinaires sur sonde vésicale sont dues à des BGN faisant partie de la flore digestive, qu'ils soient primitivement ou secondairement endogènes, dans environ deux tiers des cas. On pouvait donc s'attendre à une efficacité de la DDS sur leur prévention. Dans la méta-analyse de Nathens, un effet statistiquement significatif sur la prévention des infections urinaires par la DDS a bien été retrouvé, qu'il s'agisse des patients chirurgicaux (OR=0,51 ; 0,34-0,76) ou des patients médicaux (OR=0,51 ; 0,32-0,82) (99).

I – A – 4) L'évaluation de l'ensemble des infections acquises

La prévention des IAs en réanimation s'est surtout focalisée sur les PAVM et à un moindre degré sur les bactériémies liées aux cathéters dont la fréquence est beaucoup moins grande. Certaines études de grand effectif ont démontré un bénéfice sur toutes les infections, aussi bien pour les pneumonies, les bactériémies et les infections urinaires (54). Le recueil exhaustif des IAs, qui représente une tâche fastidieuse et nécessite un effort de surveillance constant, a permis la réalisation des 4 études présentées dans ce travail. Une sous-estimation significative des IAs, notamment dans l'étude n° 4, nous semble peu vraisemblable compte

tenu de la méthodologie du recueil, de son caractère prospectif validé dans un second temps, et du fait que la démarche de surveillance a porté sur l'ensemble des infections, y compris celles communautaires ou associées aux soins mais non acquises dans le service. D'autres études ont conclu à une différence significative en faveur de la DDS sur l'ensemble des infections rapportées bien que les différences sur les catégories d'infections prises séparément (bactériémies, infections urinaires) ne le soient plus (38, 63, 70, 74). Plus récemment, une méta-analyse des essais contrôlés utilisant la décontamination oropharyngée et/ou la décontamination digestive pas des antibiotiques topiques exclusivement, a retrouvé une diminution significative du risque d'IA (tous types confondus) sous décontamination (risque relatif à 0,71 ; 0,59-0,86 ; $P=0.017$) (106).

I – B – Effets de la DDS sur les infections acquises selon le spectre

I – B – 1) Infections à bacilles à Gram négatif.

Les antibiotiques topiques de la DDS sont actifs sur un grand nombre d'espèces de BGNAs. Le spectre de la tobramycine comporte également les souches de staphylocoques sensibles, notamment *S. aureus*. Sylvestri a montré que la DDS entérale seule réduisait, de façon non significative, la proportion de patients colonisés à BGN dans les selles ($OR=0,26$; 0,05-1,35 ; $P=0,11$) et que le portage oropharyngé était réduit de façon statistiquement significative ($OR=0,39$; 0,19-0,81 ; $P=0,01$) (104). Dès 1994, Kollef avait conclu à une diminution du taux brut d'IAs à BGN de 0,355 dans le groupe contrôle à 0,087 dans le groupe traité par DDS ($P<0,0001$) (97). L'incidence des pneumonies acquises à BGN était également plus faible sous DDS (taux = 0,019) que chez les patients contrôle (taux = 0,138 ; $P < 0,0001$). Dans cette première revue, le type de protocole utilisé avec ou sans antibiothérapie systémique n'avait pas été distingué (97). Des années plus tard, Sylvestri a ré-analysé l'effet de la DDS sans antibiotique systémique sur la prévention des AI à BGN. Il a mis en évidence

une diminution significative du taux d'infections respiratoires acquises à BGN (OR=0,28 ; IC 0,11-0,68 ; P=0,005) et de l'ensemble des IAs à BGN (OR=0,19 ; 0,05-0,83 ; P=0,027) (104). Dans sa revue, il y avait également moins de bactériémies à BGN sous DDS entérale (0/106) que chez les patients du groupe contrôle (7/103 ; P=0,089) (104). Dans l'étude n° 1, les taux d'incidence des IAs impliquant des BGN étaient deux fois plus bas dans le groupe P/T (32 sur 2315 patient-jours [13,8‰]) que dans le groupe recevant le double placebo (58 pour 1961 patient-jours [29,1‰]), soit un IRR à 0,48 (0,30-0,73). Dans l'étude n° 4, une diminution importante est observée (OR=0,39 ; 0,27-0,56 ; P<0.001) associée à l'administration de la décontamination par PTA+M/C. Il est vraisemblable que ces bons résultats soient attribuables à la décontamination par PTA, d'autant que la mupirocine nasale n'a pas d'effet sur la prévention des IAs à BGN. Cependant, il n'est pas possible d'exclure un effet propre de la toilette cutanée à la chlorexidine, venant renforcer celui de la décontamination par PTA sur les BGN. Dans l'étude n° 1, le taux d'incidence des IAs à BGN était différent dans le groupe PT+MC (7,1‰) et dans le groupe PT seul (13,8‰). L'analyse statistique de ces données, non prévue dans l'analyse initiale, n'a pas été rapportée dans la publication, mais l'observation des résultats suggère une différence cliniquement significative.

I – B-2) Infections à cocci à Gram positif

En ce qui concerne les infections à CGP, les données de la méta-analyse de Kollef rapportent des taux bruts d'infection moins élevés sous DDS (taux = 0,171) que dans le groupe contrôle (taux = 0,206, P=0,038) (97). Par contre, le taux de pneumonies dues à des bactéries à Gram positif était identique avec ou sans DDS (P=0,93) (97). L'élimination des bactéries à Gram positif de l'oropharynx a été en grande partie attribuée au céfotaxime utilisé comme composant systémique de la DDS. En ré-analysant les essais de décontamination sans antibiotique parentéral, Sylvestri n'a retrouvé d'effet significatif ni sur le taux de colonisation oropharyngée à bactéries à Gram positif (OR=0,52 ; 0,25-1,10 ; P=0,09), ni sur la colonisation

rectale à ces même germes (OR=0,25 ; 0,01-4,15 ; P=0,33). Par contre, un effet préventif sur les infections respiratoires acquises à CGP a été observé (OR=0,59 ; 0,40-0,89 ; P=0,01). Les résultats agrégés n'ont pas permis une conclusion définitive sur les bactériémies à CGP ni sur l'ensemble des IAs du fait du nombre restreint d'études rapportant ces deux types de données (104). Il existe des données sur prévention des infections à SASM provenant le plus souvent d'essais réalisés au Pays-Bas où la prévalence de l'infection à SARM était virtuellement nulle. Dans l'étude multicentrique néerlandaise (de Smet et al.), l'incidence cumulée des bactériémies à SASM était plus basse dans les groupes DDS et aussi dans le groupe DOS par rapport au groupe standard, avec des OR bruts respectifs à 0,40 (0,18-0,86) et 0,43 (0,20-0,93) (86). Dans l'étude multicentrique française où les patients recevaient le protocole PTA ou un placebo (solution nasale et gastrique, gel oropharyngé), davantage de pneumonies à SASM ont été rapportées dans le groupe décontamination (9/220) que dans le groupe placebo (4/225) bien que la différence n'apparaisse pas majeure (44). À l'opposé, dans l'étude de Stoutenbeek, le taux des infections respiratoires à *S. aureus* (SASM) était significativement plus bas dans le groupe recevant le protocole de DDS avec céfotaxime (14/201) que dans le groupe contrôle : 32/200, P<0,05) (74), suggérant un rôle du céfotaxime dans la prévention des pneumonies à SASM par comparaison à l'étude précédente. Dans, l'étude néerlandaise, la surveillance de la colonisation respiratoire a été effectuée par des aspirations endotrachéales. Dans le groupe recevant les soins standard, 174/881 patients ont acquis une colonisation à *S. aureus* et 111/886 dans le groupe DOS (OR=0,58 ; 0,45-0,75). Seulement 2 patients du groupe DOS ont été colonisés par un SARM et les souches de *S. aureus* étaient sensibles à la méticilline chez tous les autres (146). Dans l'étude n° 3, en l'absence de céfotaxime systémique, il a été observé moins de pneumonies à SASM sous l'effet de la décontamination par P/T (n=1) qu'en son absence (n=8). Prises dans leur ensemble, ces études récentes suggèrent un effet de la décontamination topique par P/T ou PTA sur la colonisation/infection

respiratoire à SASM. Il reste vraisemblable que l'antibiothérapie curative ou prophylactique systémique contribue aussi à la prévention des infections précoces à SASM chez les patients intubés.

I – C – Impact de la DDS sur la mortalité

La DDS par PTA + céfotaxime et la DOS ont toutes les deux été associées à une réduction de la mortalité en réanimation chez les patients intubés dans l'étude néerlandaise multicentrique (86). Dans cet essai à la randomisation clustérisée, les taux bruts de mortalité à 28 jours étaient similaires dans les trois groupes (standard: 27,5%; DOS: 26,6%; DDS: 26,9%). Après ajustement sur l'âge, le score de gravité APACHE II, l'intubation et le type de spécialité médicale, en analyse par régression logistique à effet aléatoire, l'OR de décès était significativement abaissé dans les groupes DDS (0,83 ; 0,72-0,97 ; P=0.02) et DOS (0,86 ; 0,74-0,99 ; P=0.045) par rapport au groupe standard. A un an, le risque de décès ajusté tendait encore à être diminué dans le groupe DOS (OR ajusté = 0.89 ; 0.77-1.02) et dans le groupe DDS (OR ajusté = 0.93 ; 0.81-1.07) par rapport au groupe standard (147). Cette étude n'a pas analysé la relation entre les IAs et la mortalité. On a longtemps estimé que les IAs, surtout les PAVM, étaient une cause directe de décès en réanimation. Au cours des PAVM, il a été montré que la mortalité attribuable à l'infection était très variable et pouvait même être nulle chez les patients médicaux ou chez ceux ayant un score de gravité élevé (148). Il n'est pas certain que la DDS influence directement la mortalité par le seul fait de prévenir les IAs. Elle pourrait aussi agir par la prévention efficace du syndrome de défaillance multiviscérale (105). Dans l'étude n° 1, il n'existait pas de différence sur les taux de mortalité entre les patients du groupe P/T, ceux du groupe M/C et ceux du groupe recevant le double placebo (respectivement 30 %, 28 %, 33 %). Dans cette étude, la mortalité ajustée n'a pas été estimée. L'étude n° 4 ne permettait pas de répondre à la question de la responsabilité de l'IA sur la

mortalité en réanimation car elle a comporté trop peu de patients à risque réel d'IA (représentés en pratique par les patients intubés pendant une période de 48 heures ou plus). Dans cette étude, nous avons observé que le délai de survenue de la première infection chez les patients qui allaient développer une infection (10 jours [IQR 5-17,5 jours]) était nettement plus long que la durée de séjour totale chez les patients qui ne développaient pas d'infection (4 jours [IQR 2-7] ; $P < 0,0001$), et que la mortalité en réanimation était aussi plus élevée chez les premiers que chez les derniers. Il a été montré que la mortalité attribuable était davantage due à l'exposition prolongée au risque de décès lié à une durée de séjour accrue, plutôt qu'à l'infection elle-même (148), remettant en cause le dogme que l'infection nosocomiale en réanimation contribuait forcément au décès.

I – D – Impact de la DDS sur l'émergence de microorganismes résistants

Le risque d'émergence de microorganismes résistants a été avancé par de nombreux opposants à la décontamination sans preuve tangible pendant 30 ans. Une des principales difficultés est de savoir si la mise en évidence de microorganismes sortant du spectre de la DDS est due à son utilisation ou à l'évolution de l'épidémiologie bactérienne du fait d'autres facteurs. D'autre part, la distinction entre colonisation et infection est importante. Dans des études déjà anciennes, les conséquences « néfastes » de la DDS se sont souvent résumées à l'observation d'isollements plus fréquents de *S epidermidis* et d'entérocoque sous DDS par rapport au contrôle sur des prélèvements pouvant avoir valeur de colonisation, sans analyse précise parallèle des infections invasives (37, 40, 149-151). Dans l'étude n° 1, 16 infections à SARM ont été répertoriées dans le groupe recevant P/T seule et seulement 5 dans le groupe ne recevant que les placebos. Cette différence a été mieux analysée dans l'étude n° 3. En effet le taux d'incidence des infections à SARM a été plus élevé sous décontamination par P/T qu'en son absence (5,1 ‰ vs 1,8 ‰ $P=0,03$). Cette différence concernait tous les sites infectieux et

principalement les infections endogènes, c'est-à-dire celles associées à une colonisation à SARM antérieure ou concomitante (15 infections sous P/T vs 3 sans P/T). En situation endémique, une augmentation de l'isolement des souches de SARM avait été mise en évidence il y a plus de 20 ans (70, 149, 152, 153). Dans ces études, les taux d'incidence des infections rapportées n'étaient pas calculés précisément et la distinction entre colonisation et infection n'était pas faite. La méta-analyse récente de Daneman a retrouvé un risque d'infection ou de colonisation à SARM un peu augmenté sous l'effet de la DDS (OR=1,46 ; 0,90-2,37 ; P=0,13) (108). Il y avait peu d'hétérogénéité entre les études malgré une grande disparité sur la prévalence du SARM. Concernant l'acquisition de BGN résistants dans l'étude n° 1, l'analyse s'est limitée aux IAs à BGN résistants à la colistine et à la tobramycine. Les résultats ont montré une tendance à une moindre fréquence des infections à bactéries résistantes sous P/T (avec ou sans M/C) avec un taux d'infection à BGN résistants à la colistine significativement plus bas dans le groupe PT+MC que dans le groupe placebo (2% versus 11%, P=0,005). Il n'y a pas eu d'augmentation du nombre (%) des infections à BGN résistants à la tobramycine sous P/T (26 [10.0%], groupes P/T et P/T+M/C) par rapport aux deux autres groupes sans P/T (38 [14.8%], groupes M/C et placebos). Dans l'étude n° 4, on doit souligner une diminution statistiquement significative des taux d'IAs à BGN résistant à la colistine (IRR=0,35 ; 0,13-0,97 ; P=0,04). Globalement, le taux d'IAs dues à des BGN multi-résistants a diminué de façon statistiquement significative après l'institution de la décontamination par PTA+MC (OR ajusté = 0,33 ; 0,15-0,74 ; P=0,008). La question d'un effet de la chlorhexidine sur la prévention des infections à BGN résistants peut être posée. Il n'est pas suggéré par les données de l'étude n° 1 qui ne montraient à peu près aucune différence sur les nombres d'IAs à BGN entre le groupe M/C (n=52) et le groupe double placebos (n=58). Les données issues d'une revue des essais publiés dans la littérature ne plaident pas non plus pour un effet détectable (154). De façon plus vraisemblable, l'effet

protecteur est dû à l'association des composants de la DDS elle-même. Dans sa méta-analyse, Daneman retrouve également une prévalence de BGN résistants (infection ou colonisation) plus basse sous DDS par rapport au contrôle pour la résistance à la colistine (OR=0,58 ; 0,46-0,72) et aussi pour la résistance aux céphalosporines de troisième génération (OR=0,33 ; 0,20-0,52). Les résultats pour les BGN résistants aux aminoglycosides sont proches de la signification statistique (OR=0,73 ; 0,51-1,05 ; P=0,09) (108). Dans l'étude multicentrique néerlandaise, la colonisation trachéale par des bactéries multi-résistantes était moins fréquente dans le groupe DOS que dans le groupe standard (OR 0,65 [0,49-0,87], réduction du risque de 32%). Ces bactéries étaient représentées à 98% par des BGN (146).

Contrairement à l'étude néerlandaise, nous n'avons pas entrepris de surveiller la colonisation respiratoire. La surveillance de la colonisation dans les selles se limite au dépistage des BGN produisant une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) institué depuis 2007. Le dépistage est effectué à l'admission chez tous les patients, toutes les semaines ainsi qu'à la sortie. Deux groupes d'investigateurs ont cependant mis en évidence des modifications dans l'écologie bactérienne consécutives à la réalisation d'un essai contrôlé randomisé sur la DDS. Hammond et al. avaient détecté au cours de leur essai une augmentation progressive des infections à *Acinetobacter* en cours d'étude ainsi que l'année suivant l'arrêt de l'essai (P=0,05). Globalement, il y a eu également une augmentation des infections totales durant l'année qui a suivi l'essai, portant en particulier sur les infections dues à des entérobactéries avec cependant une tendance à la réduction du niveau de résistance aux céphalosporines de troisième génération (P= 0,07) (155). Dans une analyse écologique, étudiant la proportion de patients colonisés à BGN résistants à certains antibiotiques au cours de l'étude néerlandaise multicentrique, trois périodes ont été comparées : une période de six mois avant, une période de douze mois pendant la décontamination oro-pharyngée ou digestive et une période de six mois après. Cette étude a montré une diminution de la proportion de prélèvements

respiratoires (trachéaux) dont la culture était positive à BGN résistants à trois antibiotiques marqueurs (ceftazidime, tobramycine, ciprofloxacine) pendant la période d'intervention par rapport à la période antérieure, mais une augmentation significative dans les six mois suivants l'arrêt de la période de décontamination, les pourcentages de colonisation redevenant similaires aux valeurs observées pendant la période pré DDS/DOS. Le même effet rebond a été observé sur la proportion de patients présentant une colonisation rectale à BGN résistants (156). Les taux de prévalence de colonisation rectale par des bactéries résistantes à la ceftazidime semblent avoir augmenté en post-intervention par rapport à la période pré-intervention (15% versus 6%) mais les conséquences en terme d'IAS supplémentaires n'ont pas été analysées (156). La sélection d'entérobactéries et de *Pseudomonas* résistants à la colistine au cours de la DDS a été bien documentée par Oostdijk (157). L'auteur a appelé « conversion » le phénomène de transition de sensibilité à résistance, c'est à dire le fait qu'un micro-organisme identifié sensible devienne résistant dans le temps au cours du même séjour pour un patient donné. Le taux de conversion a été exprimé comme le nombre d'évènements pour 1 000 patient-jours à risque. Trois différents taux de conversion ont été calculés en utilisant trois dénominateurs différents : (1) le nombre total de patient-jours à risque (taux de conversion total) ; (2) le nombre de jours de colonisation avec des BGN sensibles à la colistine (taux de conversion sur colonisation à BGN) ; (3) et le nombre de jours de colonisation par des BGN résistants à la tobramycine (taux de conversion sur colonisation à BGN résistant à la tobramycine). Les patients ont été considérés à risque jusqu'à la sortie, l'acquisition d'une bactérie résistante à la colistine ou la conversion à la résistance à la colistine. Dans les prélèvements respiratoires, le taux de conversion total est resté bas et similaire chez les patients contrôles, chez les patients recevant la DOS et ceux recevant la DDS (respectivement 0,5‰, 0,5‰ et 0,7‰). Le taux de conversion sur colonisation à BGN était de 1,1‰, 2,6‰ et 3,6‰. Le taux de conversion dans les selles sous DDS donnait des

valeurs similaires (taux de conversion totale à 1,0‰ et 0,7‰ dans chacune des deux cohortes recevant la DDS et taux de conversion sur colonisation à BGN à 5,4‰ et 3,2‰). Pour les patients colonisés à BGN résistants à la tobramycine, le taux de conversion atteignait 15,5 pour 1 000 jours de colonisation à BGN résistants. Les auteurs ont conclu que taux d'acquisition de BGN résistants à la colistine – dans des services de réanimation avec un faible niveau de résistance aux antibiotiques – était faible (<2,5 ‰), mais environ cinq fois plus élevé en cas de colonisation persistante à BGN dans les selles et environ 15 fois plus élevé en cas de portage de BGN résistant à la tobramycine. Cependant sur 5 cas de conversion étudiés chez des patients (au total 29 souches analysées), les souches sensibles et les souches résistantes à la colistine appartenaient à des géotypes différents 2 fois sur 5 (157). Halaby et al. ont rapporté l'expérience de l'utilisation de la DDS pour contrôler une épidémie de *Klebsiella pneumoniae* produisant une BLSE aux Pays-Bas (158). Les résultats suivants ont été observés : (1) une augmentation importante de la proportion de résistance à la colistine des souches de *K. pneumoniae* BLSE (0 sur 128 isolats avant l'institution de la DDS, 74 sur 106 isolats après), (2) une augmentation du taux de résistance à la tobramycine des BGN naturellement résistants à la colistine et surtout (3) une augmentation de la fréquence des bactériémies à BGN résistants à la colistine avec un nombre de cas diagnostiqués progressant de 0 avant DDS à 26 après (158). Après l'arrêt de la DDS, les auteurs ont rapporté une diminution de la proportion de résistance à la tobramycine concernant les souches de BGN isolées de prélèvements cliniques (mais pas dans les prélèvements de surveillance) (159). Lübbert et al. ont rapporté l'expérience d'une épidémie de *K. pneumoniae* produisant KPC-2 (carbapénémase) au centre hospitalier universitaire de Leipzig, ayant débuté en 2010, à la suite du transfert d'un patient d'un hôpital à Rhodes, et ayant touché 90 patients en deux ans. Les auteurs ont comparé rétrospectivement 14 patients ayant reçu une DDS par colistine et gentamicine dans un but d'éradication aux 76 autres n'ayant pas reçu de décontamination.

Pour 11 de ces patients, les isolats étaient disponibles pour tester la sensibilité aux antibiotiques. Toutes les souches étaient sensibles à la gentamicine et 6/11 à la colistine. Les auteurs ont observé l'apparition de résistance secondaire à la gentamicine chez 5/11 patients (45%) et à la colistine chez deux patients, mais chez aucun des patients non décontaminés. L'acquisition d'une résistance à la colistine a donc bien été décrite pour les BGN et en particulier les entérobactéries, avec pour conséquence une dissémination de certaines souches épidémiques. Dans les publications de Halaby et de Lübbert, la DDS a été utilisée dans une indication différente de son application habituelle. En effet, le but primaire de la DDS n'est pas d'éradiquer le portage de BMR préalables, mais d'empêcher que la contamination par un micro-organisme hospitalier (potentiellement dans le spectre de la DDS) aboutisse à une colonisation stable.

II – LES MESURES CIBLÉES SUR LA PRÉVENTION DU SARM

II – A – Les mesures visant à décoloniser les porteurs de SARM

Une stratégie efficace de prévention de l'acquisition et des infections à SARM est constituée d'un ensemble de mesures dont chacune s'oppose à son niveau à la transmission du SARM. Aux Etats-Unis, le Centers for Disease Control a édité un document (MRSA Tool Kit 2010, http://www.cdc.gov/hai/pdfs/toolkits/MRSA_toolkit_white_020910_v2.pdf) rappelant ces mesures qui regroupent l'application stricte des règles d'hygiène des mains faisant partie intégrante des précautions standards, la mise en place de précautions contacts comprenant l'utilisation de gants et de blouses situés à l'entrée des chambres, la mise préférentiellement en chambre seule des patients colonisés ou infectés, l'utilisation de matériel dédié et surtout le dépistage à l'admission ciblé sur des patients à risque ou bien le dépistage universel afin de détecter la colonisation en l'absence d'infection. Mais ces mesures seraient incomplètes en l'absence de procédure de décolonisation une fois le portage de SARM dépisté. La

décontamination repose sur le concept que l'infection invasive à SARM est très souvent précédée par une colonisation préalable (infection endogène) (112, 160-165). L'utilisation de la mupirocine nasale associée à la toilette cutanée à la chlorhexidine représente le principal protocole de décontamination anti-SARM. L'application pendant 5 jours de mupirocine constitue le traitement le plus efficace pour éradiquer le SARM avec un taux de succès d'environ 90% à une semaine et 60% à plus long terme (166). D'autres auteurs ont cependant rapporté un taux d'éradication beaucoup plus faible de seulement 25% à la fin du suivi (167) du fait de la persistance du SARM sur d'autres sites anatomiques en particulier les cicatrices opératoires, les plaies et les escarres. En dehors de la prévention des infections endogènes, la décolonisation permet potentiellement la réduction du réservoir et de la transmission croisée entre patients avec diminution du risque d'acquisition des SARM chez les patients initialement non porteurs (119, 120).

L'étude n° 2 a comparé deux stratégies pour la prévention de l'acquisition de SARM chez les patients de réanimation ayant une probabilité de séjour de plus de 48 heures. Les patients du groupe « intervention » étaient placés en isolement contact et « gouttelettes » préventif lorsqu'ils présentaient au moins un facteur de risque de portage de SARM (hospitalisation dans l'année, transfert d'un autre établissement avec séjour > 24 heures, antécédent d'infection à SARM traitée) et faisaient l'objet d'un dépistage de SARM sur des sites multiples, puis d'une décontamination par M/C en cas de dépistage positif. L'isolement n'était levé qu'à la réception des résultats montrant l'absence de SARM ou lorsque les prélèvements de dépistage étaient devenus négatifs après décontamination. Seuls les patients n'étant pas considérés comme à risque de SARM n'étaient pas placés en isolement d'emblée à l'admission dans le groupe « intervention ». Dans le groupe « standard », les patients ne recevaient aucun isolement prophylactique sauf celui correspondant à la mise en évidence sur un prélèvement clinique d'une bactérie multi-résistante (dont SARM). Le dépistage de SARM

était effectué de la même façon mais les résultats n'étaient pas rendus aux cliniciens. Du fait de la randomisation individuelle (et non pas clusterisée), des patients soumis aux deux types de stratégies étaient présents en même temps dans les deux services de réanimation pendant la durée de l'essai. Les patients des deux groupes étaient exposés au même réservoir de SARM représenté par les patients du groupe « standard » porteurs de SARM mais dont le dépistage n'était pas connu et par les autres patients admis dans les deux services non inclus dans l'essai et dont le dépistage n'était pas non plus réalisé. Les précautions standard incluaient la désinfection des mains avec une solution hydro-alcoolique (dans les deux groupes). L'audit réalisé en trois visites dans les deux centres a montré un taux de compliance élevé aux règles d'hygiène et d'isolement (85,5% dans le groupe standard, 84,1% dans le groupe « intervention »). Il est intéressant de constater que le taux d'adhérence aux règles d'hygiène et d'isolement (quelque soit le groupe de randomisation) était significativement plus élevé en l'absence de mesures d'isolement conformément aux règles de chacun des bras du protocole que lorsque des mesures d'isolement étaient prises (88,2% versus 79,1% ; $P < 0,001$). Cette étude n° 2 a donc comparé une stratégie de prévention plutôt verticale appliquant la « search and destroy strategy » pour le SARM, à une stratégie standard plutôt horizontale caractérisée par une excellente adhérence aux mesures d'hygiène des mains. Les résultats n'ont montré aucun bénéfice individuel dans le groupe « intervention » ni sur le taux d'acquisition de SARM, ni sur les IAs à SARM ou les infections globales ce qui ne plaide pas pour l'intérêt des mesures de prévention ciblées anti-SARM. Une des critiques méthodologiques de cette étude est la randomisation individuelle, avec pour conséquence une certaine similitude des traitements administrés à 23,4% des patients dans le groupe intervention en comparaison des patients du groupe standard. De plus, la mise en isolement préventif de la majorité des patients du groupe « intervention » était de nature à diminuer le risque de transmission du SARM à l'autre groupe. La même année, les résultats du STAR*ICU Trial ont été publiés. Il

s'agissait d'une étude multicentrique randomisée clusterisée de beaucoup plus grande envergure, portant sur 9139 admissions dans 18 services de réanimation aux USA (respectivement 5434 admissions dans 10 unités interventionnelles et 3705 admissions dans 8 unités contrôle). Les mesures interventionnelles consistaient en un dépistage de SARM (ainsi que d'entérocoque résistant à la vancomycine [ERV]), de la mise en isolement et éventuellement de décontamination selon le choix clinique. Dans le groupe « contrôle », les précautions standard et/ou les pratiques existantes dans l'institution étaient maintenues. Dans chaque unité, les taux d'incidence de SARM ou d'ERV étaient comparés entre une période de référence (baseline) et la période d'intervention (mesures interventionnelles ou maintien des mesures standard selon l'attribution du tirage au sort). Par définition, tous les patients de chaque unité recevaient le même type de prévention. Cette étude n'a montré aucune différence entre le renforcement des mesures d'isolement (mesures interventionnelles) et le maintien des mesures standard existantes. Les taux d'incidence de colonisation ou d'infection à SARM/ERV pour 1 000 patient-jours à risque, ajustés sur l'incidence de base par unité, ne différaient pas significativement entre les 10 unités « interventionnelles » et les 8 unités « contrôles » ($40,4 \pm 3,3\%$ et $35,6 \pm 3,7\%$; $P=0,35$). Les résultats restreints au SARM étaient les suivants: $16,0 \pm 1,8\%$ et $13,5 \pm 2,1\%$, $P = 0,39$ (168). Dans cette étude, l'application des précautions contact dans le groupe « intervention » a été plus faible qu'attendu, ce qui n'était pas le cas dans notre étude n° 2. D'autre part, le délai de rendu du dépistage était long, en moyenne de $5,2 \pm 1,4$ jours, ce qui a pu diminuer l'effet de l'intervention. Cependant, dans une large étude randomisée utilisant le dépistage rapide de SARM basé sur la PCR en temps réel, permettant donc un délai de rendu des résultats beaucoup plus court, associée à la décontamination par mupirocine nasale plus toilette cutanée à la chlorhexidine des sujets dépistés positifs, les taux d'acquisition de SARM pour 1 000 patient-jours étaient à peu près identiques pendant la période contrôle ($N=10910$) et pendant la période d'intervention

(N=10844) soit un IRR de 1,1 (0,8-1,4) (169). Finalement, en situation endémique, il n'y a pas réellement de preuve que le dépistage systématique suivi de l'isolement et de la décontamination ait permis de contrôler l'acquisition de SARM. De façon inattendue, les mesures d'isolement contact, très bien prises dans notre étude n° 2, semblent avoir joué un rôle protecteur : après ajustement sur le groupe de randomisation, le taux d'acquisition de SARM pour 1 000 jours à risque était plus élevé en présence de précautions d'isolement qu'en l'absence de ces précautions (7,6 versus 2,4 ‰; P=0,01). Cette étude suggère qu'une compliance élevée à l'hygiène des mains donne le même résultat que le renforcement des précautions d'isolement associé à la décontamination. Le délai médian de trois jours (interquartile 2–4 jours) dans le rendu des dépistages de SARM dans notre étude a probablement été un obstacle à l'efficacité de la décontamination et à la réduction de la transmission croisée, de nature à réduire la différence entre les deux groupes. Récemment, une étude a évalué l'effet de trois stratégies : la promotion de l'hygiène des mains, le dépistage universel de SARM associé aux précautions contact et à la décolonisation par M/C, et l'association de la promotion de l'hygiène des mains et du dépistage ciblé (170). Le critère principal de jugement était le taux de prélèvements cliniques à SARM acquis à l'hôpital pour 100 patients à risque. Par tirage au sort, 4 hôpitaux ont été assignés à la stratégie de promotion de l'hygiène des mains, 4 autres à la stratégie dépistage/isolement/décontamination, et deux à la stratégie combinant promotion de l'hygiène des mains et dépistage ciblé. Seule cette dernière combinaison a été associée à une réduction significative du taux d'isolement de SARM (12% par mois ; IRR ajusté = 0.88 ; 0.79-0.98). Cependant, le taux de compliance à l'hygiène des mains a diminué avec le temps de 94% à moins de 31% au cours de l'essai, et les précautions contact ainsi que le taux de décolonisation ont été également moins bons qu'attendus. Cette étude semble montrer que lorsque l'application des mesures de prévention est sous-optimale, l'association de plusieurs mesures peut être nécessaire pour obtenir un

résultat. Enfin, le bénéfice de la décolonisation universelle par rapport au screening avec isolement ou au screening avec décolonisation ciblée sur le taux d'isolement de SARM sur les prélèvements cliniques a été montré en réanimation dans le REDUCE MRSA trial (138). Cet essai souligne l'importance de la décontamination sans délai comme mesure horizontale par rapport aux mesures de prévention verticales ciblées. Elle pose la question de la généralisation de son application, en particulier de l'utilisation universelle de la mupirocine face au risque déjà démontré d'émergence de souches de SARM résistantes à la mupirocine et épidémiques (171-173).

II – B – La prévention des infections à SARM chez les patients intubés

L'étude n° 3 qui représente une analyse post-hoc de l'étude n° 1 s'est focalisée sur l'impact de la décontamination par M/C sur les IAS à SARM chez les patients intubés. En réanimation, l'intubation a été reconnue comme un facteur de risque particulièrement élevé d'IA à SARM. Yamakawa et al., en étudiant les IAS à SARM chez 474 patients admis pendant plus de 2 jours dans une unité médicale, chirurgicale et de traumatisés, ont mis en évidence que le facteur principal d'IA à SARM en analyse multi variée par régression logistique était l'intubation (OR 7,11 [1,98-25,48], $P = 0,002$), les autres facteurs étant les plaies ouvertes ($P < 0,001$), les antibiotiques ($P = 0,012$) et la corticothérapie ($P = 0,005$) (174). De même, Matsushima et al., dans une étude sur deux périodes appliquant les précautions d'isolement contact chez les porteurs de SARM pendant la première période et les précaution d'isolement contact de tous les patients intubés pendant la seconde période, quelque soit le statut SARM, ont rapporté que les taux d'IAS à SARM étaient beaucoup élevés chez les patients intubés que chez ceux non intubés : 12,2% et 1,1% au cours de la première période ; 5,6% et 1,1% dans la seconde période. L'analyse des tendances par régression de Poisson mettait en évidence une diminution des IAS à SARM au cours du temps (test de tendance : $P =$

0,006 pour les patients intubés ; non significatif pour les patients non intubés). L'analyse multivariée montrait que l'intubation représentait un facteur significativement associé aux IAs à SARM quelles que soient les tendances temporelles ($P < 0.0001$) (175). Dans l'étude n° 3, en l'absence d'interaction statistiquement significative entre l'effet des deux traitements, l'effet global de M/C a été étudié en comparant les deux groupes ayant reçu le traitement actif par M/C (groupe MC et groupe PT+MC) aux deux groupes ayant reçu les placebos de mupirocine et de chlorhexidine (groupe P/T, groupe double placebos). Les proportions de patients infectés (incidence) ont été évaluées, ainsi que les taux d'incidence des IAs afin de tenir compte de possibles épisodes récurrents et des durées d'exposition au risque très variables d'un patient à l'autre. Sous l'effet de M/C par comparaison au placebo correspondant, l'incidence des infections a été plus basse (2,7% versus 6,6% ; $P=0,04$) et les taux d'incidence également plus bas (2‰ versus 4,9‰; $P=0,05$). La majorité des IAs était associée à l'existence d'une colonisation à SARM antérieure ou concomitante (18/29). Le nombre d'infections potentiellement endogènes était notablement plus bas avec M/C ($n=4$) qu'en l'absence de M/C ($n=14$). Le taux de décolonisation était plus élevé sous M/C (68% versus 40%; $P=0,04$). Les données ont montré en même temps une décolonisation efficace et une réduction des infections endogènes. Le nombre d'IAs non associées à une colonisation antérieure ou simultanée (potentiellement exogène) était trop faible pour permettre une conclusion.

La toilette cutanée à la chlorhexidine, administrée d'emblée, a pu contribuer à réduire la colonisation cutanée d'origine exogène. Le taux d'incidence d'acquisition de SARM sur les deux sites de colonisation étudiés (nez, plis inguinaux) était plus bas sous M/C (5.8‰) qu'en l'absence de M/C (9.0‰), mais la différence n'était pas statistiquement significative. Dans une étude randomisée contre placebo en double insu recrutant 114 patients hospitalisés porteurs de SARM et décontaminés par chlorhexidine cutanée ($n=56$) ou par une solution

placebo (n=58), en association à la mupirocine nasale + rinçage oropharyngé par chlorhexidine pour tous les patients, Wendt et al. ont montré que le dépistage de SARM au niveau inguinal 3 jours après la fin du traitement était plus souvent négatif dans le groupe recevant la chlorhexidine ($P=0,007$) (176). En réanimation (tous patients confondus), dans une autre étude randomisée, clusterisée, multicentrique, non aveugle en cross-over, Climo et al. ont montré que la toilette cutanée par une lingette imprégnée de chlorhexidine à 2% diminuait de façon significative le taux d'incidence d'acquisition de CGP multirésistants (SARM et ERV confondus; 5,10 ‰ versus 7,6 ‰; $P=0,03$) par rapport à la toilette avec des lingettes non imprégnées d'antiseptique, et le taux d'incidence globale des infections hématogènes (réduit à 4,8‰ versus 6,6‰ ; $P=0,007$) (130). Néanmoins, l'acquisition d'infections à SARM n'était pas significativement différente entre les deux groupes (1,89‰ versus 2,32‰; $P=0,29$). Dans cette étude, la réduction des infections hématogènes était surtout le fait des bactériémies à staphylocoque à coagulase négative et des candidémies à un moindre degré (130). Dans une étude préalable de type avant après comparant la toilette sans antiseptique pendant une durée de 6 mois à une période ultérieure où la toilette était faite avec l'utilisation d'une lingette imprégnée de chlorhexidine, Climo avait déjà montré que l'acquisition de SARM avait diminué de 32% (5,04 versus 3,44 cas pour 1 000 ; $P=0,046$) mais pas les bactériémies à SARM (8 cas dans la première période et 5 dans la seconde période, non significatif) (177). Le rôle propre de la toilette cutanée à la chlorhexidine dans le contrôle des infections à SARM en réanimation reste encore à déterminer. Elle ne semble jouer qu'un rôle mineur dans la prévention de l'acquisition du SARM contrairement aux résultats sur la prévention de l'acquisition de l'ERV (130, 177). La décontamination nasale par mupirocine n'a probablement pas de rôle à jouer dans la prévention de l'acquisition chez des patients initialement non colonisés. L'effet observé sur les IAs à SARM dans notre étude n° 3 peut être rapproché de celui observé sur les SASM dans l'étude de Bode et al. qui a

évalué l'efficacité de la décontamination par M/C des patients porteurs de *S. aureus* (tous méticilline-sensibles (SASM)) après dépistage rapide par PCR en temps réel (178). Le risque relatif d'infection sous l'effet de M/C était en effet de 0,42 dans l'étude de Bode et de 0,41 dans la nôtre. Dans notre étude, du fait du faible nombre d'IAs à SASM, aucune conclusion statistiquement significative n'a été possible bien que le risque relatif d'IA sous M/C fût du même ordre (0,44). Globalement, l'effet sur l'ensemble des IAs à *S. aureus* était statistiquement significatif. L'étude n° 3 a testé une stratégie de décolonisation universelle chez les patients intubés, les plus à risque de colonisation et d'infection à SARM. Les résultats ont abouti à des conclusions similaires à celles du REDUCE MRSA trial. L'application de ce protocole aux patients ayant une probabilité d'intubation ≥ 48 heures permettrait de réduire le nombre de patients traités à 28% des patients admis (estimation dérivée de l'étude n° 4), soit 64% des patient-jours, limitant ainsi l'utilisation prophylactique de la mupirocine préconisée par Huang et al. (138).

III – INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION DES DEUX PROTOCOLES DE DÉCONTAMINATION

L'association de la DDS sans antibiotique systémique et de la décontamination par M/C est originale et n'a pas été rapportée par d'autres auteurs. Les détails du protocole de décontamination combiné, et la préparation pharmaceutique de la solution de DDS utilisée en routine dans l'étude n° 4 et toujours par la suite dans notre service figurent dans l'Annexe 3. Dans l'étude n° 1, l'intérêt de cette association est démontré par la mise en évidence d'une interaction statistiquement significative. L'effet sur les IAs estimé par l'OR en utilisant un modèle logistique cumulatif des hasards proportionnels donne une diminution du risque estimé à 0,42 (0,25-0,72; $P=0,001$) pour la comparaison du double traitement actif (PT+MC) à tous les placebos. Il n'existait aucune différence sur l'ensemble des IAs entre l'utilisation de

P/T seul et les placebos (OR=0,95 ; 0,59-1,54 ; P=0,84). De même, il n'existait aucune différence en comparant le traitement par M/C seul au placebo (OR=0,98 ; 0,60-1,58 ; P=0,92). Ces données confirment donc la synergie entre les deux protocoles. Les tests de comparaisons multiples prévus par l'analyse statistique ont permis également de conclure que la double décontamination par PT+MC était significativement supérieure à chacune des trois autres modalités (placebos, P/T seul, M/C seul). La constatation de cet effet synergique n'était pas attendue. Les effectifs avaient été calculés dans l'hypothèse de l'indépendance des effets de chacun des traitements (absence d'interaction statistiquement significative prévue). Les raisons de la synergie sont peu claires. Une explication peut résider dans l'observation du type de micro-organisme impliqué. La majorité des IAs impliquait des BGN (156 sur 303 [51,5%]). Par rapport au groupe placebo (58 infections), le nombre d'IAs à BGN était peu diminué dans le groupe M/C seul (n=52), nettement plus diminué dans le groupe P/T seul (n=32) et diminué de façon majeure sous l'association PT+MC (14). Par ailleurs, le nombre des infections impliquant exclusivement les CGP était peu modifié dans le groupe placebos (19) et dans le groupe M/C (n=16), nettement augmenté dans le groupe P/T (32) mais à nouveau relativement contrôlé dans le groupe double décontamination PT+MC (n=15). L'association PT+MC renforçait donc de façon importante l'effet de P/T seul sur les infections à BGN sans augmentation concomitante des infections impliquant les CGP, contrebalançant donc l'effet néfaste de P/T seul sur les IAs à CGP. La double décontamination paraît donc utilisable dans le contrôle des infections nosocomiales dans les situations où les BGN prédominent, mais lorsque l'endémie de CGP naturellement résistants à la colistine et à la tobramycine est modérée. Dans l'étude n° 4, l'estimation de l'effet de la double décontamination (PTA+M/C) est du même ordre pour l'ensemble des patients admis (OR=0,45 ; 0,31-0,63 ; P<0.001), et un peu supérieure pour les patients intubés pour une durée prévisible supérieure ou égale à 48 heures (OR=0,35 ; 0,23-0,54 ; P<0.001). Cette

dernière étude a évalué l'effet immédiat de l'institution en routine du double protocole. L'analyse dans le temps de la persistance de la diminution des IAs nécessite un suivi sur plusieurs années et ne constituait pas l'objectif primaire de cette étude. Depuis le milieu des années 1990, la situation endémique du SARM en réanimation médicale à Rennes a décliné, comme rapporté uniformément en France (179). Avant 1996, le dépistage de SARM n'était pas effectué en routine dans le service. Les données de l'étude n° 1 et de l'étude n° 3 ne mentionnent pas les résultats du dépistage de tous les patients admis mais simplement de ceux des patients inclus dans l'étude. Parmi les 515 patients inclus cette étude, 10,6% étaient colonisés à SARM à l'admission, sans différence significative entre les 4 groupes, et environ 13% de ceux initialement non porteurs ont acquis une colonisation et/ou une infection à SARM. Le taux d'IAs était en moyenne à 4,7%. Au cours de l'année 2000, 4,5% des patients admis dépistés étaient porteurs de SARM à l'admission et environ 8% supplémentaires acquéraient du SARM dans le service (données personnelles non publiées). Ces données avaient servi de référence pour le calcul de l'effectif de l'étude n° 2. Cette étude n° 2 réalisée entre décembre 2002 et 2004 a retrouvé un taux moyen de portage de SARM à l'admission de 7% et un taux d'acquisition supplémentaire en réanimation de 5,9%. Le taux d'IAs à SARM était assez bas (1,6%). Cette dernière étude a conduit à interrompre le dépistage de SARM puisque le bénéfice individuel de cette procédure n'avait pas été montré. Beaucoup plus récemment, au moment de la réalisation de l'étude n° 4, le SARM n'était plus dépisté à l'admission en réanimation. Le nombre d'IAs à SARM est devenu très bas (respectivement 7 puis 2 dans chaque groupe). Enfin, dans cet essai, une réduction significative était montrée pour les principales catégories de germes impliqués dans les IAs : les CGP (OR=0,28 ; 0,17-0,49 ; P<0.001), les BGN aérobies (0,39 [0,27-0,56] ; P<0.001) y compris les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* (respectivement P<0,001 et P<0,03) et même *Candida* (OR=0,25; 0,07-0,93 ; P=0,04).

IV – CONCLUSION

L'utilisation en routine d'un protocole de décontamination associant polymyxine E et tobramycine en administration topique plus mupirocine nasale et chlorhexidine cutanée chez les patients intubés a réduit de façon significative l'ensemble des IAs. La décontamination par l'association M/C contribue à contrôler l'épidémiologie du SARM en réanimation en réduisant les IAs dues à ce germe chez les patients intubés et en permettant d'obtenir un taux acceptable de décolonisation chez les patients colonisés. L'augmentation significative des infections à SARM observée sous l'effet de la décontamination par polymyxine/tobramycine seule dans une situation hautement endémique pour le SARM de la fin des années 90 nécessiterait d'être réévaluée dans l'épidémiologie actuelle. Les mesures d'isolement contact, le dépistage systématique et la décolonisation des porteurs de SARM par M/C ne se sont pas avérés utiles sur l'acquisition de SARM en réanimation (colonisation ou infection) par opposition aux mesures générales de prévention horizontale en particulier le renforcement de l'hygiène des mains. Enfin, l'utilisation en routine de la décontamination multiple par polymyxine E, tobramycine et amphotéricine B + M/C (voir Annexe 3) chez les patients intubés a été associée à une importante diminution à court terme de l'ensemble des IAs et en particulier de celles liées aux dispositifs invasifs, mais aussi de celles dues à des BGN multirésistants, dans une situation de niveau modéré de multi-résistance aux antibiotiques.

RÉFÉRENCES

1. Feingold DS. Hospital-acquired infections. *N Engl J Med* 1970;283:1384-91.
2. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982;307:83-93.
3. Johanson WG, Jr., Blackstock R, Pierce AK, Sanford JP. The role of bacterial antagonism in pneumococcal colonization of the human pharynx. *J Lab Clin Med* 1970;75:946-52.
4. Sanders E. Bacterial interference. I. Its occurrence among the respiratory tract flora and characterization of inhibition of group A streptococci by viridans streptococci. *J Infect Dis* 1969;120:698-707.
5. Sanders CC, Sanders WE, Jr., Harrowe DJ. Bacterial interference: effects of oral antibiotics on the normal throat flora and its ability to interfere with group A streptococci. *Infect Immun* 1976;13:808-12.
6. Crowe CC, Sanders WE, Jr., Longley S. Bacterial interference. II. Role of the normal throat flora in prevention of colonization by group A Streptococcus. *J Infect Dis* 1973;128:527-32.
7. Sprunt K, Leidy GA, Redman W. Prevention of bacterial overgrowth. *J Infect Dis* 1971;123:1-10.
8. Sprunt K, Redman W. Evidence suggesting importance of role of interbacterial inhibition in maintaining balance of normal flora. *Ann Intern Med* 1968;68:579-90.
9. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969;281:1137-40.
10. Johanson WG, Jr., Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701-6.
11. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:188-98.
12. Moore WE, Holdeman LV. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol* 1974;27:961-79.

13. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:409-14.
14. van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekkerkerk L-v. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)* 1971;69:405-11.
15. van der Waaij D. Colonization pattern of the digestive tract by potentially pathogenic microorganisms: colonization-controlling mechanisms and consequences for antibiotic treatment. *Infection* 1983;11 Suppl 2:S90-2.
16. Bowden TA, Jr., Mansberger AR, Jr., Lykins LE. Pseudomembraneous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg* 1981;47:178-83.
17. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989;1:1156-60.
18. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract. *Acta Anaesthesiol Belg* 1983;34:209-21.
19. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10:185-92.
20. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF, Langrehr D. The effect of oropharyngeal decontamination using topical nonabsorbable antibiotics on the incidence of nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. *J Trauma* 1987;27:357-64.
21. Storrington RA, Jameson B, McElwain TJ, Wiltshaw E. Oral non-absorbed antibiotics prevent infection in acute non-lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1977;2:837-40.
22. Kurrle E, Dekker AW, Gaus W, Haralambie E, Krieger D, Rozenberg-Arska M, et al. Prevention of infection in acute leukemia: a prospective randomized study on the efficacy of two different drug regimens for antimicrobial prophylaxis. *Infection* 1986;14:226-32.
23. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1333-41.
24. Gunn JS, Lim KB, Krueger J, Kim K, Guo L, Hackett M, et al. PmrA-PmrB-regulated genes necessary for 4-aminoarabinose lipid A modification and polymyxin resistance. *Mol Microbiol* 1998;27:1171-82.
25. van Saene JJ, van Saene HK, Stoutenbeek CP, Lerk CF. Influence of faeces on the activity of antimicrobial agents used for decontamination of the alimentary canal. *Scand J Infect Dis* 1985;17:295-300.

26. Mulder JG, Wiersma WE, Welling GW, van der Waaij D. Low dose oral tobramycin treatment for selective decontamination of the digestive tract: a study in human volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1984;13:495-504.
27. van Saene JJM, Stoutenbeek CP, van Saene HKF. Reduction of the intestinal endotoxin pool by three different SDD regimens in human volunteers. *J Endotoxin Res* 1996;3:337-43.
28. Van Saene HK, Stoutenbeek CP, Miranda DR, Zandstra DF. A novel approach to infection control in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Belg* 1983;34:193-208.
29. Abele-Horn M, Dauber A, Bauernfeind A, Russwurm W, Seyfarth-Metzger I, Gleich P, et al. Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Intensive Care Med* 1997;23:187-95.
30. Aerdt SJ, van Dalen R, Clasener HA, Festen J, van Lier HJ, Vollaard EJ. Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. *Chest* 1991;100:783-91.
31. Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996;22:997-1003.
32. Barret JP, Jeschke MG, Herndon DN. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *Burns* 2001;27:439-45.
33. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:382-8.
34. Bion JF, Badger I, Crosby HA, Hutchings P, Kong KL, Baker J, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces gram-negative pulmonary colonization but not systemic endotoxemia in patients undergoing elective liver transplantation. *Crit Care Med* 1994;22:40-9.
35. Blair P, Rowlands BJ, Lowry K, Webb H, Armstrong P, Smilie J. Selective decontamination of the digestive tract: a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. *Surgery* 1991;110:303-9; discussion 9-10.
36. Bouter H, Schippers EF, Luelmo SA, Versteegh MI, Ros P, Guiot HF, et al. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 2002;30:38-43.
37. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes M, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1989;110:873-81.

38. de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, van Saene HK, Gomez-Santos D, Negro E, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005;241:424-30.
39. Camus C, Bellissant E, Sebille V, Perrotin D, Garo B, Legras A, et al. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens. *Crit Care Med* 2005;33:307-14.
40. Cerra FB, Maddaus MA, Dunn DL, Wells CL, Konstantinides NN, Lehmann SL, et al. Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. *Arch Surg* 1992;127:163-7;discussion 7-9.
41. Cockerill FR, 3rd, Muller SR, Anhalt JP, Marsh HM, Farnell MB, Mucha P, et al. Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. *Ann Intern Med* 1992;117:545-53.
42. Ferrer M, Torres A, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa J, el-Ebiary M, Roca M, et al. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 1994;120:389-95.
43. Flaherty J, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. Pilot trial of selective decontamination for prevention of bacterial infection in an intensive care unit. *J Infect Dis* 1990;162:1393-7.
44. Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med* 1992;326:594-9.
45. Gaussorgues P, Salord F, Sirodot M, Tigaud S, Cagnin S, Gerard M, Robert D. . Efficacité de la décontamination digestive sur la survenue des bactériémies nosocomiales chez les patients sous ventilation mécanique et recevant des bêtamimétiques. *Réan Soins Intens Med Urg* 1991;7:169-74.
46. Georges B, Mazerolles M, Decun JF, Rouge P et al. Décontamination digestive sélective : résultats d'une étude chez les polytraumatisés. *Réanimation Urgence* 1994;3:621-7.
47. Gosney M, Martin MV, Wright AE. The role of selective decontamination of the digestive tract in acute stroke. *Age Ageing* 2006;35:42-7.
48. Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, Forder AA. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet* 1992;340:5-9.

49. Hellinger WC, Yao JD, Alvarez S, Blair JE, Cawley JJ, Paya CV, et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:1904-9.
50. Jacobs S, Fowerkaer JE, Roberts SE. Effectiveness of selective decontamination of the digestive tract (SDD) in an ICU with a policy encouraging a low gastric pH. *Clin Intensive Care* 1992;3:52-58.
51. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011-6.
52. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J, et al. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Crit Care Med* 1988;16:1087-93.
53. Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1993;21:1466-73.
54. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1029-37.
55. Laggner AN, Tryba M, Georgopoulos A, Lenz K, Grimm G, Graninger W, et al. Oropharyngeal decontamination with gentamicin for long-term ventilated patients on stress ulcer prophylaxis with sucralfate? *Wien Klin Wochenschr* 1994;106:15-9.
56. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Lejeune P, Mutz N, Benzer H. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients: prospective, controlled trial. *J Trauma* 1997;42:687-94.
57. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995;222:57-65.
58. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Conejero R, Seller G, Munoz C, et al. Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med* 1993;21:1684-91.
59. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1997;23:1251-7.

60. Palomar M, Alavrez-Lerma F, Jorda R et al. for the Catalan study group of nosocomial pneumonia prevention. . Prevention of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients : selective decontamination versus sucralfate. *Clin Intensive Care* 1997;8:228-35.
61. Pneumatikos I, Koulouras V, Nathanail C, Goe D, Nakos G. Selective decontamination of subglottic area in mechanically ventilated patients with multiple trauma. *Intensive Care Med* 2002;28:432-7.
62. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 1991;265:2704-10.
63. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviani X, Martin C. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 1996;109:765-72.
64. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, Muller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:123-7.
65. Rocha LA, Martin MJ, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L, et al. Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 1992;18:398-404.
66. Rodriguez-Roldan JM, Altuna-Cuesta A, Lopez A, Carrillo A, Garcia J, Leon J, et al. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med* 1990;18:1239-42.
67. Rolando N, Wade JJ, Stangou A, Gimson AE, Wendon J, Philpott-Howard J, et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. *Liver Transpl Surg* 1996;2:8-13.
68. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196-201.
69. Ruza F, Alvarado F, Herruzo R, Delgado MA, Garcia S, Dorao P, et al. Prevention of nosocomial infection in a pediatric intensive care unit (PICU) through the use of selective digestive decontamination. *Eur J Epidemiol* 1998;14:719-27.
70. Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, Cerda Cerda E, Rubio Blasco J, Gomez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:908-16.

71. Schardey HM, Joosten U, Finke U, Staubach KH, Schauer R, Heiss A, et al. The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Ann Surg* 1997;225:172-80.
72. Smith SD, Jackson RJ, Hannakan CJ, Wadowsky RM, Tzakis AG, Rowe MI. Selective decontamination in pediatric liver transplants. A randomized prospective study. *Transplantation* 1993;55:1306-9.
73. Stoutenbeek CP VSH, Zandstra DF. Prevention of multiple organ system failure by selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. . In: Faist EBAE SF, ed. *Immune consequences of trauma, shock and sepsis.*: Lengerich: Pabst Science Publishers; 1996:1055-66.
74. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Little RA, Whitehead A. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2007;33:261-70.
75. Tetteroo GW, Wagenvoort JH, Castelein A, Tilanus HW, Ince C, Bruining HA. Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. *Lancet* 1990;335:704-7.
76. Ulrich C, Harinck-de Weerd JE, Bakker NC, Jacz K, Doornbos L, de Ridder VA. Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 1989;15:424-31.
77. Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann HK, Jensen U, Forst H, Lenhart FP, et al. Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive Care Med* 1987;13:106-13.
78. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25:63-71.
79. Wiener J, Itokazu G, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995;20:861-7.
80. Winter R, Humphreys H, Pick A, MacGowan AP, Willatts SM, Speller DC. A controlled trial of selective decontamination of the digestive tract in intensive care and its effect on nosocomial infection. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:73-87.
81. Zobel G, Kuttig M, Grubbauer HM, Semmelrock HJ, Thiel W. Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 1991;19:1242-6.
82. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaaker IJ, Haagsma EB, Bottema JT, Laseur M, et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection:

a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med* 2002;30:1204-9.

83. Roos D, Dijkstra LM, Oudemans-van Straaten HM, de Wit LT, Gouma DJ, Gerhards MF. Randomized clinical trial of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011;98:1365-72.
84. Diepenhorst GM, van Ruler O, Besselink MG, van Santvoort HC, Wijnandts PR, Renooij W, et al. Influence of prophylactic probiotics and selective decontamination on bacterial translocation in patients undergoing pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *Shock* 2011;35:9-16.
85. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:14-9.
86. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
87. Ledingham IM, Alcock SR, Eastaway AT, McDonald JC, McKay IC, Ramsay G. Triple regimen of selective decontamination of the digestive tract, systemic cefotaxime, and microbiological surveillance for prevention of acquired infection in intensive care. *Lancet* 1988;1:785-90.
88. Nardi G, Valentinis U, Bartaletti R, Bello A, De Monte A, Muzzi R, et al. [Effectiveness of topical selective decontamination, without systemic antibiotic prophylaxis, in prevention of pulmonary infection in intensive care]. *Minerva Anestesiol* 1990;56:19-26.
89. Godard J, Guillaume C, Reverdy ME, Bachmann P, Bui-Xuan B, Nageotte A, et al. Intestinal decontamination in a polyvalent ICU. A double-blind study. *Intensive Care Med* 1990;16:307-11.
90. Hartenauer U, Thulig B, Diemer W, Lawin P, Fegeler W, Kehrel R, et al. Effect of selective flora suppression on colonization, infection, and mortality in critically ill patients: a one-year, prospective consecutive study. *Crit Care Med* 1991;19:463-73.
91. Fox MA, Peterson S, Fabri BM, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 1991;19:1486-90.
92. McClelland P, Murray AE, Williams PS, van Saene HK, Gilbertson AA, Mostafa SM, et al. Reducing sepsis in severe combined acute renal and respiratory failure by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 1990;18:935-9.

93. Mackie DP, van Hertum WA, Schumburg T, Kuijper EC, Knape P. Prevention of infection in burns: preliminary experience with selective decontamination of the digestive tract in patients with extensive injuries. *J Trauma* 1992;32:570-5.
94. Baltussen A, Kindler CH. Citation classics in critical care medicine. *Intensive Care Med* 2004;30:902-10.
95. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. *BMJ* 1993;307:525-32.
96. Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R, Griffith L, Lee HN, Guyatt GH. Selective decontamination of the digestive tract. An overview. *Chest* 1994;105:1221-9.
97. Kollef MH. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. *Chest* 1994;105:1101-8.
98. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;316:1275-85.
99. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999;134:170-6.
100. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000022.
101. Safdar N, Said A, Lucey MR. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2004;10:817-27.
102. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: systematic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2005;31:898-910.
103. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect* 2007;65:187-203.
104. Silvestri L, van Saene HK, Casarin A, Berlot G, Gullo A. Impact of selective decontamination of the digestive tract on carriage and infection due to Gram-negative and Gram-positive bacteria: a systematic review of randomised controlled trials. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:324-38.
105. Silvestri L, van Saene HK, Zandstra DF, Marshall JC, Gregori D, Gullo A. Impact of selective decontamination of the digestive tract on multiple organ dysfunction syndrome: systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38:1370-6.

106. Pileggi C, Bianco A, Flotta D, Nobile CG, Pavia M. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care* 2011;15:R155.
107. Petros A, Silvestri L, Booth R, Taylor N, van Saene H. Selective decontamination of the digestive tract in critically ill children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:89-97.
108. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:328-41.
109. Casewell MW, Hill RL. Mupirocin ('pseudomonic acid')--a promising new topical antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 1987;19:1-5.
110. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:11-6.
111. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993;94:313-28.
112. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 2008;121:310-5.
113. McCann M, Moore ZE. Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006894.
114. Findlay A, Serrano C, Punzalan S, Fan SL. Increased peritoneal dialysis exit site infections using topical antiseptic polyhexamethylene biguanide compared to mupirocin: results of a safety interim analysis of an open-label prospective randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2026-8.
115. Xu G, Tu W, Xu C. Mupirocin for preventing exit-site infection and peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:587-92.
116. Mori N, Hitomi S, Nakajima J, Okuzumi K, Murakami A, Kimura S. Unselective use of intranasal mupirocin ointment for controlling propagation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a thoracic surgery ward. *J Infect Chemother* 2005;11:231-3.
117. Shrestha NK, Banbury MK, Weber M, Cwynar RE, Lober C, Procop GW, et al. Safety of targeted perioperative mupirocin treatment for preventing infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2183-8.

118. van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:254-61.
119. Simor AE. Staphylococcal decolonisation: an effective strategy for prevention of infection? *Lancet Infect Dis* 2011;11:952-62.
120. Harbarth S. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--recent advances and future challenges. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1154-62.
121. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, Aly R, Yangco BG, Holley HP, Jr., et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 1993;17:466-74.
122. Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, Sheetz CT, Houston AK, Hollis RJ, et al. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med* 1991;114:101-6.
123. Hill RL, Duckworth GJ, Casewell MW. Elimination of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin during a hospital outbreak. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:377-84.
124. Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis* 2008;46:274-81.
125. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:147-79.
126. Higgins CS, Murtough SM, Williamson E, Hiom SJ, Payne DJ, Russell AD, et al. Resistance to antibiotics and biocides among non-fermenting Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:308-15.
127. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338:339-43.
128. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1348-55.
129. Tantipong H, Morkhareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:131-6.
130. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 2013;368:533-42.

131. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, Fraise AP, Hill S, Nathwani D, et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:849-61.
132. Byrne FM, Wilcox MH. MRSA prevention strategies and current guidelines. *Injury* 2011;42 Suppl 5:S3-6.
133. Reilly JS, Stewart S, Christie P, Allardice G, Smith A, Masterton R, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: interim results from the NHS Scotland pathfinder project. *J Hosp Infect* 2010;74:35-41.
134. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Berkhout H, Buiting A, de Brauwier EI, van den Broek PJ, et al. Eradication of carriage with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: effectiveness of a national guideline. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2409-17.
135. Robotham JV, Graves N, Cookson BD, Barnett AG, Wilson JA, Edgeworth JD, et al. Screening, isolation, and decolonisation strategies in the control of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units: cost effectiveness evaluation. *BMJ* 2011;343:d5694.
136. Gould IM, MacKenzie FM, MacLennan G, Pacitti D, Watson EJ, Noble DW. Topical antimicrobials in combination with admission screening and barrier precautions to control endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an Intensive Care Unit. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:536-43.
137. Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, Colombini P, Crema L, Dolcetti L, et al. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections: effect of the MRSA "search and isolate" strategy in a hospital in Italy with hyperendemic MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:127-33.
138. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, et al. Targeted versus Universal Decolonization to Prevent ICU Infection. *N Engl J Med* 2013.
139. Legras A, Malvy D, Quinioux AI, Villers D, Bouachour G, Robert R, et al. Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998;24:1040-6.
140. Report N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
141. Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, et al. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007;65 Suppl 2:171-3.

142. Hess DR. The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: a systematic review of the literature. *Respir Care* 2004;49:810-29.
143. Hurley JC. Prophylaxis with enteral antibiotics in ventilated patients: selective decontamination or selective cross-infection? *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:941-7.
144. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ. The role of intestinal colonization with gram-negative bacteria as a source for intensive care unit-acquired bacteremia. *Crit Care Med* 2011;39:961-6.
145. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control* 2010;38:95-104 e2.
146. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, Mascini EM, Benus RF, Bernards AT, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:372-80.
147. Oostdijk EA, de Smet AM, Bonten MJ. Effects of decontamination of the digestive tract and oropharynx in intensive care unit patients on 1-year survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:117-20.
148. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665-71.
149. Saunders GL, Hammond JM, Potgieter PD, Plumb HA, Forder AA. Microbiological surveillance during selective decontamination of the digestive tract (SDD). *J Antimicrob Chemother* 1994;34:529-44.
150. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, Stobberingh EE. Colonization and infection with *Enterococcus faecalis* in intensive care units: the role of antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2783-6.
151. Humphreys H, Winter R, Pick A. The effect of selective decontamination of the digestive tract on gastrointestinal enterococcal colonization in ITU patients. *Intensive Care Med* 1992;18:459-63.
152. Kaufhold A, Behrendt W, Krauss T, van Saene H. Selective decontamination of the digestive tract and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1992;339:1411-2.
153. Nau R, Ruchel R, Mergerian H, Wegener U, Winkelmann T, Prange HW. Emergence of antibiotic-resistant bacteria during selective decontamination of the digestive tract. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:881-3.

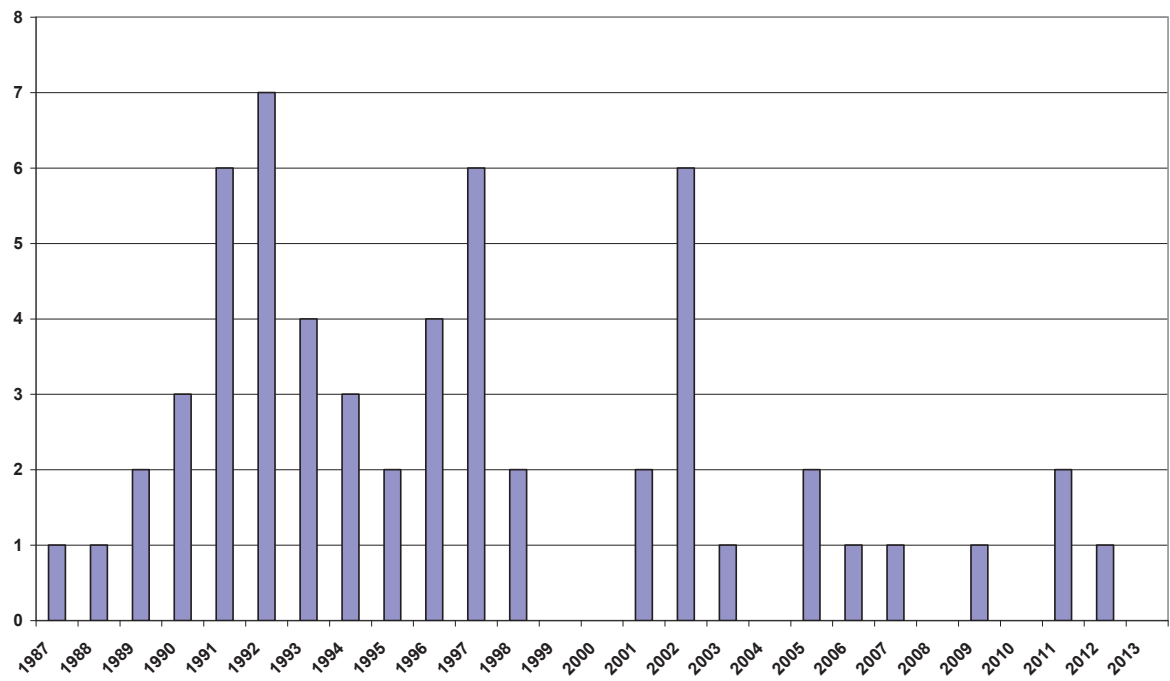
154. Derde LP, Dautzenberg MJ, Bonten MJ. Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012;38:931-9.
155. Hammond JM, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1995;23:637-45.
156. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:452-7.
157. Oostdijk EA, Smits L, de Smet AM, Leverstein-van Hall MA, Kesecioglu J, Bonten MJ. Colistin resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units. *Intensive Care Med* 2013;39:653-60.
158. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3224-9.
159. Lubbert C, Fauchoux S, Becker-Rux D, Laudi S, Durrbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* 2013 (in press).
160. Mest DR, Wong DH, Shimoda KJ, Mulligan ME, Wilson SE. Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the surgical intensive care unit increases the risk of infection. *Anesth Analg* 1994;78:644-50.
161. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, et al. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med* 1996;100:509-16.
162. Corbella X, Dominguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:351-7.
163. Fukuta Y, Cunningham CA, Harris PL, Wagener MM, Muder RR. Identifying the risk factors for hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection among patients colonized with MRSA on admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:1219-25.
164. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin Infect Dis* 2004;39:776-82.
165. Honda H, Krauss MJ, Coopersmith CM, Kollef MH, Richmond AM, Fraser VJ, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and subsequent infection in intensive care

- unit patients: does methicillin resistance matter? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:584-91.
166. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2009;48:922-30.
 167. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1412-6.
 168. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, Murray P, Kopetskie H, Zimmer L, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med* 2011;364:1407-18.
 169. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 2008;299:1149-57.
 170. Lee AS, Cooper BS, Malhotra-Kumar S, Chalfine A, Daikos GL, Fankhauser C, et al. Comparison of strategies to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates in surgical patients: a controlled multicentre intervention trial. *BMJ Open* 2013;3:e003126.
 171. Leski TA, Gniadkowski M, Skoczynska A, Stefaniuk E, Trzcinski K, Hryniewicz W. Outbreak of mupirocin-resistant staphylococci in a hospital in Warsaw, Poland, due to plasmid transmission and clonal spread of several strains. *J Clin Microbiol* 1999;37:2781-8.
 172. Perez-Roth E, Lopez-Aguilar C, Alcoba-Florez J, Mendez-Alvarez S. High-level mupirocin resistance within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pandemic lineages. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3207-11.
 173. Abbasi-Montazeri E, Khosravi AD, Feizabadi MM, Goodarzi H, Khoramrooz SS, Mirzaei M, et al. The prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates with high-level mupirocin resistance from patients and personnel in a burn center. *Burns* 2013;39:650-4.
 174. Yamakawa K, Tasaki O, Fukuyama M, Kitayama J, Matsuda H, Nakamori Y, et al. Assessment of risk factors related to healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection at patient admission to an intensive care unit in Japan. *BMC Infect Dis* 2011;11:303.
 175. Matsushima A, Tasaki O, Tomono K, Ogura H, Kuwagata Y, Sugimoto H, et al. Pre-emptive contact precautions for intubated patients reduced healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2011;78:97-101.
 176. Wendt C, Schinke S, Wurttemberger M, Oberdorfer K, Bock-Hensley O, von Baum H. Value of whole-body washing with chlorhexidine for the eradication of methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1036-43.

177. Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G, Fraser VJ, Warren DK, Perl TM, et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med* 2009;37:1858-65.
178. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362:9-17.
179. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, et al. Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 2010;170:552-9.

Annexe 1. Essais randomisés sur la DDS par année de publication.



CLASSEMENT DES INFECTIONS

👉 ORIGINE DE L'INFECTION *Obligatoire sur les infections nosocomiales +++*

► **Infection Poumons / sinus** [VA] si présence de VA **Infection urinaire** [SV] si sur ou après SV

► **Bactériémie** [KT] si liaison probable à un cathéter [AB] origine abdominale [CU] origine cutanée
[UR] si origine urinaire [OR] origine ORL / Dent
[PU] si liée à foyer pulmonaire [AU] Autre origine [NC] origine inconnue

► **Infection post-opératoire** [OP] (*pour le foyer opératoire ou plaie*)

1- SEPSIS : infection certaine ou probable ET au moins **2 des 4** critères :

- Temp > 38,3°C, < 36°C
- FC ≥ 90/mn
- FR ≥ 20/mn, ou VA, ou PaCO2 < 32 mmHg
- Leuco > 12 000 ou < 4 000 /mm³

2- SEPSIS SÉVÈRE : SIRS ET 1 des 7 critères :

- Acidose métabol inexpliquée (pH < 7,3 ; ou lactates > N)
- Hypoxémie inexpliquée ($PO_2 \leq 75/60$ ou $PO_2/FIO_2 < 250$)
- Oligurie ($\leq 0,5$ ml/kg/h sur au moins 2 h)
- Altér aiguë de conscience
- IC > 4l/mn/m² avec RAS < 800 dyne. sec/cm⁵
- Baisse du TP de 50 % ou TCA malade/témoin $\geq 1,2$
- Thrombopénie aiguë (< 100 000 ou ≥ 50 %)

3- CHOC SEPTIQUE : SIRS ET Hypo TAs ≤ 90 mnHg ou baisse TAs ≥ 40 mmHg ou maintien TA par catécholamine

INFECTION	N°1	N°2	N°3
Type 1- Communautaire 2- Noso in-UF 3- Noso Hors-UF	{.....}	{.....}	{.....}
J. survenue après admis- sion pour Inf. Nosoc in-UF	{.....}	{.....}	{.....}
"Origine"	{.....}	{.....}	{.....}
SITE D'INFECTION UN, nécessaire et unique {.....} {.....} {.....}
GERMES (1 nécessaire, 3 maxi, au-delà sélectionner les 3 plus importants)	1..... {.....} 2..... {.....} 3..... {.....}	1..... {.....} 2..... {.....} 3..... {.....}	1..... {.....} 2..... {.....} 3..... {.....}
"BMR"	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
SEPSIS 0 = Pas de sepsis 1 = Sepsis 2 = Sepsis sévère 3 = Choc septique	{.....}	{.....}	{.....}
ATB utilisés	{.....} {.....}	{.....} {.....}	{.....} {.....}

INFECTION	N°4	N°5	N°6
Type 1- Communautaire 2- Noso in-UF 3- Noso Hors-UF	{.....}	{.....}	{.....}
J. survenue après admis- sion pour Inf. Nosoc in-UF	{.....}	{.....}	{.....}
"Origine"	{.....}	{.....}	{.....}
SITE D'INFECTION UN, nécessaire et unique {.....} {.....} {.....}
GERMES (1 nécessaire, 3 maxi, au-delà sélectionner les 3 plus importants)	1..... {.....} 2..... {.....} 3..... {.....}	1..... {.....} 2..... {.....} 3..... {.....}	1..... {.....} 2..... {.....} 3..... {.....}
"BMR"	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
SEPSIS 0 = Pas de sepsis 1 = Sepsis 2 = Sepsis sévère 3 = Choc septique	{.....}	{.....}	{.....}
ATB utilisés	{.....} {.....}	{.....} {.....}	{.....} {.....}

<div style="border: 2px solid red; padding: 5px; display: inline-block;">Etiquette patient</div>		IGS								
		Date J0								
		J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	Total	
		Semaine 1								
		Jour et mois								
Surveillance ECG TA SpO2										
Transport médicalisé intra-hospitalier-ventilé										
Abords Vasculaires	Pose cathé. veineux central									
	Pose cathé. artériel									
	>> Surveillance PA continue et/ou PVC									
	Pose de Swan-Ganz									
	>> Surveillance continue Swan-Ganz									
	>> Nb de Cathéter -(KTC-KTD-Swan-Canaud)									
Circulation	Échocardiographie trans-œsophagienne, au lit									
	Échographie transpariétale cœur ou autre organe, au lit									
	Choc électrique cardiaque externe									
	Arrêt circulatoire avec intubation									
	Ponction péricarde									
	Stimulation cardiaque externe									
	>> Contrepulsion intra-aortique, par 24 h									
	>> Suppléance par CEC (ECMO), par 24 h									
	>> Dobu / dopa < 8µg/kg/mn, ou dopexamine									
	>> Dobu / dopa > 8µg/kg/mn ou Adré ou Noradré									
	Expansion volémique > 50ml/kg 24 h (...3 L)									
	Concentré GR >1/2 masse sanguine (2,5L) < 24 h									
	Concentré GR< 1/2 masse sanguine (2,5L)									
1 produit sanguin labile non-GR										
>= 2 produits : PFC/plaquettes/antihémo phil/fibrin/AT III										
Respiratoire	Fibroskopie bronchique + LBA, chez intubé									
	Prélèvement distal protégé sur intubation, sans fibroskopie									
	Ponction pleurale									
	Drainage pleural, voie transcutanée									
	>>Oxygénothérapie + surveillance SaO2 (patient non intubé)									
	Intubation trachéale									
	>> VNI masque facial									
	>> VA + PEP ≤ 6 et FiO2 ≤ 60%, par 24 h X 3									
	>>VA +PEP > 6 et/ou FiO2 > 60%, par 24 h									
	>> VA + décubitus ventral alterné par 24 h									
>> Nb de Jours – Prothèse endotrachéale										
Appareil urinaire	Pose KT hémodialyse									
	MARS									
	>>Hémodialyse / hémofiltration discontinue									
	>> Hémofiltration continue									
	>> Echange plasmatique									
>> Nb de Jours –Sonde vésicale										
Neuro	Suppléance mort encéphalique									
	Surveillance EEG, par 24 heures									
	Surveillance PIC, par 24 h									
Autres	Alimentation parentérale- 20 à 35 kcal/kg/jour (≥1800ml)									
	Alimentation entérale par SNG- 20 à 35 kcal/kg/jour									

Service des Maladies Infectieuses & Réanimation Médicale



Prévention des infections en réanimation : Protocole DMS

Codification du document : V1	Rédacteur S. SALOMON – C. CAMUS
Date d'application : avril 07	Approbateur(s) R. THOMAS – C. CAMUS – Y. LE TULZO
Date Révision : 01/01/2013	Gestionnaire C. CAMUS

1-.INDICATIONS DMS

Patients intubés pour une durée prévisible > 24 H

Donc prescription médicale sur la feuille habituelle, sous forme « DMS » pour Décontamination Multi Site.

Les patients non intubés ou intubés pour une durée prévisible inférieure à 24 H ou deux jours calendaires reçoivent les soins standard, dont toilette au savon 2 /jour, soins de bouche à l'Eludril au minimum 1 fois toutes les 4H et protocoles d'isolement spécifique éventuels.

- **Si extubation** : la solution de **décontamination** est poursuivie pendant 24 heures. Poursuite de la toilette cutanée par Hibiscrub selon les mêmes modalités.
- **En cas de ré intubation** : reprise de la solution de décontamination.
- **A J60 d'intubation** → discussion d'arrêt du **de la décontamination digestive** au cas par cas (ex : arrêt si bactérie résistante aux 2 ATB ; poursuite sinon) et poursuite de la toilette cutanée.

2- METHODE DMS

1) **Toilette à l'Hibiscrub®** 2 fois par jour avec 2 bassines afin de bien rincer la peau.

- Si allergie probable à l'Hibiscrub®, arrêt de ce dernier et toilette au savon liquide simple.

2) Nettoyage de la cavité oropharyngée à l'Hextril® ou Eludril (Paroex si ulcérations buccales +++ ou douleurs +++)
suivi de **l'instillation de la solution DDS** (Décontamination Digestive Sélective) toutes les 6H:

- 5 cc de solution de décontamination dans l'oropharynx.
- 10 cc de solution de décontamination dans la sonde nasogastrique.

- On dispose pour chaque patient d'un flacon quotidien de 60 cc, répartis en 15 cc X 4 / jour.

- En l'absence de sonde gastrique, la totalité des 15 cc de solution de DDS seront instillés dans l'oropharynx.

La Pharmacie de Pontchaillou délivre tous les jours les flacons à partir d'une feuille de prescription journalière portant les étiquettes de tous les patients sous DMS un jour donné. En réa, Il existe une petite réserve dans le frigo de la pharmacie, pouvant servir à débiter un traitement hors des heures ouvrables, ou en cas de manque de produit pour un patient.

3) **Bactroban®** (mupirocine) intra nasal : 1 fois par équipe (soit 3/jour) jusqu'à ce que le tube soit complètement vidé (en général, dure 5 jours, voire un peu plus). Si le tube est vidé avant 5 jours, il n'est pas nécessaire d'utiliser un second tube.

- à J10, (si patient toujours intubé) écouvillon nasal à la recherche de *Staphylooccus aureus* (sensible ou résistant à la méthicilline)
- Si prélèvement positif à *Staphylooccus aureus* nouvelle cure de Bactroban® selon les mêmes modalités (sur prescription).

1. SURVEILLANCE

- **En cas d'insuffisance rénale** (clearance <30 ml/min) et en l'absence d'EER, dosage sérique de tobramycine 2 fois par semaine. Arrêt définitif de la décontamination si concentration sérique >2 mg/l.
- **En cas de trouble du transit**, pas d'arrêt de la DDS, sauf avis contraire du médecin.

01/08/2007- dernière version 22/01/2013

Suspension DDS (décontamination digestive sélective)

Elaboré par G Dollo
Validé par L Javaudin

le 22/05/2007
le 22/05/2007

Préparation Hospitalière réalisée au vu d'une ordonnance nominative.

Indication :

Décontamination Digestive Sélective en prévention des infections nosocomiales chez les patients de réanimation médicale intubés et ventilés pour une durée supérieure à 48h.

Matières premières :

	<u>pour 1 flacon de 60 ml</u>	<u>pour 15 flacons de 60 ml</u>	
Colistine sulphate.....	600mg*	9,6g	} Quantité pour 16 flacons
Tobramycine.....	300mg	4,8g	
Fungizone®**.....	0.5fl	8fl	
Eau stérile pour irrigation....	40ml	640ml	

* soit 400mg exprimé en base : vérifier sur le bulletin d'analyse la correspondance base-sulfate

** soit 2 g d'amphotéricine B = 20ml de suspension buvable à 10%

Matériel pour la préparation de 15 flacons :

- 1 bouteille en verre de 1000ml, **stérile** ;
- 15 flacons en verre brun de 60ml **stériles** et bouchons **décontaminés** (chlorhexidine alcoolique) ;
- 2 capsules en inox ;
- 1 éprouvette de 500ml ;
- 1 entonnoir en verre.

Mode opératoire pour la préparation de 15 flacons :

Avant toute fabrication, lire la procédure « réalisation d'une préparation magistrale au préparatoire »
Effectuer un lavage simple (savon liquide) puis désinfection (par friction au Stérilium®) des mains et mettre des gants.

1) Préparation de la suspension mère sous la hotte du préparatoire :

- Mettre un champ vert sur le plan de travail de la hotte.
- Avec la balance de précision Sartorius CP622-OCE, peser 9,6g de colistine et 4,8g de tobramycine dans les capsules en inox préalablement nettoyées à l'alcool à 70°.
- Transvaser les 2 poudres dans la bouteille de 1000ml avec l'entonnoir.
- Mesurer 320ml d'eau stérile avec l'éprouvette et dissoudre les 2 poudres par **agitation douce** (*rajouter une petite quantité d'eau afin de mouiller la poudre, puis le reste par fractions*)
- Bien agiter les flacons de fungizone® avant de les transvaser dans la solution précédente.
- Mesurer à nouveau 320 ml d'eau stérile, rincer chaque flacon de fungizone® vide avec 10ml d'eau et transvaser les liquides de rinçage dans la solution précédente.
- Homogénéiser doucement par retournements, rajouter le reste d'eau et homogénéiser de nouveau.
- En fin de préparation, nettoyer le plan de travail avec une solution d'alcool à 70°.

Suspension DDS (décontamination digestive sélective)

Elaboré par G Dollo

le 22/05/2007

Validé par L Javaudin

le 22/05/2007

2) Répartition de la solution mère :

- Remplir les flacons bruns de 60 ml jusqu'au col, sous la hotte du préparatoire et les étiqueter conformément à la réglementation en vigueur (*cf paragraphe étiquetage*)
- En fin de préparation, nettoyer le plan de travail avec une solution d'alcool à 70°.

Etiquetage :

cf. procédure "étiquetage des préparations magistrales et hospitalières"

Pharmacie du C.H.U. RENNES - 16 Bd de Bulgarie - 35203 Rennes Cedex 2

Suspension DDS

Colistine sulfate 600 mg – Tobramycine 300 mg – Fungizone® 0,5fl – Eau stérile pour irrigation 40 mL

Voie orale - Bien agiter avant usage

Lot :

EXP :

Numéro d'enregistrement

Conserver entre + 2° et + 8°

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

Uniquement sur ordonnance

Conservation :

14 jours entre +2 et +8° C



Pharmacie de Pontchaillou

**Service des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
Prévention des infections en réanimation : Protocole DMS
(Décontamination Multi Site)**

Date : --/--/----

Liste des patients sous DMS (1 flacon de 60 ml = 4 doses par jour)

Stock tampon : 6

Stock restant :

Quantité demandée :

Prescripteur (Nom + Signature)

--

En prévision du WE, veuillez donner la quantité X 3

☐

Cadre réservé à la dispensation

Quantités dispensées	lot + péremption	Nom + Visa

RÉSUMÉ

L'utilisation de deux protocoles de décontamination comportant d'une part des antibiotiques topiques, la polymyxine E et la tobramycine en administration nasale, oropharyngée et digestive (protocole polymyxine / tobramycine), à la mupirocine nasale et la toilette cutanée à la chlorhexidine (Hibiscrub®) (protocole mupirocine / chlorhexidine) a réduit de façon significative l'ensemble des IAs chez les patients intubés, alors que chaque protocole utilisé seul s'est révélé inefficace. L'utilisation de la décontamination par le protocole mupirocine / chlorhexidine contribue à contrôler l'épidémiologie du *S aureus* résistant à la méticilline (SARM) en réanimation en réduisant les IAs dues à ce germe chez les patients intubés et en permettant d'obtenir un taux acceptable de décolonisation chez les patients colonisés. L'augmentation significative des infections à SARM observée sous l'effet de la décontamination par polymyxine / tobramycine seule dans une situation hautement endémique pour le *S aureus* résistant à la méticilline de la fin des années 90 nécessiterait d'être réévalué dans l'épidémiologie actuelle. Le dépistage systématique, les mesures d'isolement contact, et la décolonisation des porteurs de SARM par le protocole mupirocine / chlorhexidine ne se sont pas avérés utiles sur l'acquisition de SARM en réanimation (colonisation ou infection) par opposition aux mesures générales de prévention horizontale comportant en particulier le renforcement de l'hygiène des mains. Enfin, l'utilisation en routine de la décontamination multiple par polymyxine E, tobramycine plus amphotéricine B en administration oropharyngée et gastrique associée au protocole mupirocine / chlorhexidine chez les patients intubés a été associée à une importante diminution à court terme de l'ensemble des infections acquises, en particulier celles liées aux dispositifs invasifs, mais aussi celles liées à des bacilles à Gram négatif multirésistants, dans une situation de niveau modéré de multirésistance aux antibiotiques.

SUMMARY


The combination of two decontamination regimens utilizing (1) selective digestive decontamination (SDD) with topical antimicrobials (polymyxin E and tobramycin [P/T]) administered in the nostrils, the oropharynx and the digestive tract with (2) nasal mupirocin and chlorhexidine (Hibiscrub®) body wash (mupirocin/chlorhexidine [M/C]) significantly reduced all-cause acquired infections in intubated patients in the intensive care unit (ICU), whereas each regimen alone was ineffective. The use of the M/C regimen was able to control the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) endemicity in the ICU because it significantly reduced MRSA acquired infections in intubated patients and was associated with an acceptable decolonisation rate in MRSA carriers. The significant increase in MRSA infections associated with the use of P/T during a period highly endemic for MRSA at the end of the 1990s would require further reassessment due the recent change in MRSA epidemiology. Systematic screening, contact precautions and decolonisation of MRSA carriers with M/C did not provide an individual benefit on the acquisition (colonisation or infection) of MRSA in the ICU as compared to general horizontal prevention measures, particularly the promotion of hand hygiene. Finally, the routine use of a combined decontamination using oropharyngeal and digestive polymyxin E, tobramycin and amphotericin B with the M/C regimen in intubated patients was associated with a substantial reduction at one year of all-cause acquired infections, particularly those associated to invasive devices and those involving multi-drug-resistant Gram negative bacilli, in an ICU with low endemicity of antibiotic resistance.

NOTES

ANNEXE 2 (Modèle dernière page de thèse)

VU :

Le Directeur de Thèse
(Nom et Prénom)


P. E. BELLISSANT

Centre d'Investigation Clinique
P. E. BELLISSANT
CHU RENNES - Pontchaillou

VU :

Le Responsable de l'École Doctorale


N. THERET
ECOLE DOCTORALE VIE-AGRO-S
Université de Rennes 1
DRI / Pôle Espace Doctoral
Bât. 1 - Campus de Beaulieu
35042 RENNES Cedex

VU pour autorisation de soutenance

Rennes, le

Le Président de l'Université de Rennes 1

Guy CATHELINEAU

VU après soutenance pour autorisation de publication :

Le Président de Jury,
(Nom et Prénom)